

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problems Mailbox.**

**This Page Blank (uspto)**



DEUTSCHES  
PATENTAMT

21 Aktenzeichen: P 35 06 365.3  
22 Anmeldetag: 22. 2. 85  
43 Offenlegungstag: 29. 8. 85

DE 3506365 A1

30 Unionspriorität: 32 33 31

24.02.84 JP 33787/84

71 Anmelder:

Dai Nippon Insatsu K.K., Tokio/Tokyo, JP

74 Vertreter:

Behn, K., Dipl.-Ing.; Münzhuber, R., Dipl.-Phys.,  
Pat.-Anw., 8000 München

72 Erfinder:

Omoto, Kouichi, Kawasaki, Kanagawa, JP; Miyazaki,  
Takeshi, Tokio/Tokyo, JP

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Indikator für Körperflüssigkeiten

Mit der Erfindung wird ein Indikator unter Verwendung  
zumindest einer Drucksubstanz zum Feststellen von Gluko-  
se, Eiweiß, Urobilinogen, und/oder Blut in einer Körperflüs-  
sigkeit und des pH-Werts derselben geschaffen, der folgen-  
de Vorteile aufweist:

- a) der Indikator ist auch bei einer langdauernden Lagerung  
unter der Einwirkung von Atmosphärenluft stabil, ohne daß  
Entfärbungserscheinungen auftreten;
- b) der Indikator weist eine hohe Empfindlichkeit auf, ver-  
bunden mit einer ausgezeichneten Meßleistung;
- c) weil die Bereiche zum Feststellen von Glukose und den  
anderen Bestandteilen der Körperflüssigkeit und des pH-  
Werts der Körperflüssigkeit auf den Träger direkt aufge-  
druckt werden können, eignet sich der Indikator sehr gut für  
eine Massenherstellung, und die Stufen des Herstellungs-  
verfahrens können verkürzt werden;
- d) die Drucksubstanzen für die Feststellung von Glukose und  
den anderen Bestandteilen der Körperflüssigkeit sind stabil  
und können leicht gehandhabt werden.

DE 3506365 A1

## Patentansprüche

1. Indikator für Körperflüssigkeiten, dadurch gekennzeichnet, daß auf Bereiche (3) einer Unterlage (2) zumindest eine der die angegebenen Bestandteile aufweisenden Drucksubstanzen a-c aufgedruckt oder aufgeschichtet ist:
  - a) eine Drucksubstanz zum Feststellen von Glukose mit einem Reaktionsstoff, der aus Glukose-Oxidase, Peroxidase, einem oxidierbaren Indikationsmittel, einem Bindemittel und einem Stabilisator besteht, die in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel gelöst oder dispergiert sind;
  - b) eine Drucksubstanz zum Feststellen von Eiweiß mit einem Reaktionsstoff, der aus einem Indikationsmittel für einen Eiweißfehler, einem pH-Puffer, einem Eiweiß adsorbierenden Ionentauscher und einem Bindemittel besteht, die in einem Lösungsmittel gelöst oder dispergiert sind, und
  - c) eine Drucksubstanz für die Bestimmung des pH-Werts mit einem Reaktionsstoff, der aus einem pH-Indikationsmittel, einem quartären Amoniumsalz oder einem Aminsatz und einem Bindemittel besteht, die in einem Lösungsmittel gelöst oder dispergiert sind.
2. Indikator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das oxidierbare Indikationsmittel der Drucksubstanz zum Feststellen von Glukose einkomponentig oder zweikomponentig ist.
3. Indikator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Stabilisatoren in der Drucksubstanz für die Feststellung von Glukose Tocopherole oder Glyzerinester sind.
4. Indikator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der eiweißabsorbierende Ionentauscher in der Drucksubstanz für die Feststellung von Eiweiß ein schwach saurer Kationentauscher ist, der als Funktionsgruppe eine Carboxylgruppe enthält, und daß das Bindemittel dieser Drucksubstanz ein Maleinsäurepolymer ist.

5. Indikator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Bindemittel in der Drucksubstanz für die Bestimmung des pH-Werts Hydroxyethyl-Cellulose oder ein Polyvinylpyrrolidon, nämlich ein wasserlösliches Polymer mit Entwicklungseffekt ist, sowie ein Urethanharz oder ein Polyvinylbutyralharz enthält, das ein wasserunlösliches Polymer ist, welches ein Lösen des Reaktionsstoffes in der Körperflüssigkeit verhindert.
6. Indikator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß auf der Unterlage durch Aufdrucken oder Aufschichten der Drucksubstanz für die Feststellung von Glukose ein Glukose-Feststellungsbereich ausgebildet ist.
7. Indikator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß auf der Unterlage mittels Aufdrucken oder Aufschichten der Drucksubstanzen für die Feststellung von Glukose, Eiweiß und pH-Wert ein Glukose-Feststellungsbereich, ein Eiweiß-Feststellungsbereich und ein pH-Wert-Feststellungsbereich ausgebildet sind.
8. Indikator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß auf der Unterlage zusätzlich zu dem Glukose-Feststellungsbereich, dem Eiweiß-Feststellungsbereich und/oder dem pH-Wert-Feststellungsbereich ein weiterer Bereich ausgebildet ist, und zwar durch Aufdrucken oder Aufschichten zumindest einer der Drucksubstanzen d und e, die folgende Bestandteile enthalten:
- d) eine Drucksubstanz zum Feststellen von Urobilinogen mit einem Reaktionsstoff, der aus einem Farb-Vorläufer, welcher mit Urobilinogen unter Farbbildung reagiert, einem stark sauren Puffer, einem Bindemittel und einem wasserabsorbierenden Pulver besteht, die in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel gelöst oder dispergiert sind, und
- e) eine Drucksubstanz zum Feststellen von Blut mit einem Reaktionsstoff, der aus einem oxidierbaren Indikationsmittel, einem organischen Peroxid, einem Bindemittel und erwünschtenfalls einem oberflächenaktiven Mittel und einem Hintergrund-Färbemittel besteht, die in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel gelöst

oder dispergiert sind.

9. Indikator nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß auf der Unterlage zumindest ein Feststellungsbereich und ein am Umfang jedes der Feststellungsbereiche befindlicher, wasserspeichernder Bereich vorgesehen ist.

10. Indikator nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß die Unterlagen nicht-absorbierend ist, daß die wasserspeichernden Bereiche stark absorbierend sind und daß die Feststellungsbereiche und die wasserspeichernden Bereiche in bestimmten Abständen angeordnet sind.

A 5385-Mü/Sc

---

### Indikator für Körperflüssigkeiten

---

Die Erfindung betrifft einen Indikator, mit dessen Hilfe eine einfache Feststellung von verschiedenen Bestandteilen von Körperflüssigkeiten möglich ist und befaßt sich insbesondere mit einem Indikator zur Feststellung von Glukose, Eiweiß, Blut und Urobilinogen in einer Körperflüssigkeit sowie dem pH-Wert desselben, wobei die Feststellung schnell, einfach und darüberhinaus gleichzeitig möglich sein soll.

Bei der Ermittlung, Diagnose und Behandlung von Krankheiten ist es sehr wichtig, die Anwesenheit bestimmter im Blut, in der Lymphe, im Urin und in anderen Körperflüssigkeiten vorhandener Stoffe einfach und schnell festzustellen und dabei auch die Menge zu ermitteln.

So ist beispielsweise die schnelle und einfache Feststellung der Menge an Glukose, die sich in einer Körperflüssigkeit befindet, etwa dem Urin oder dem Blut, die grundlegende Voraussetzung für eine frühe Erkennung, Diagnose und Kontrolle von Diabetes. Eine schnelle und einfache Ermittlung der Menge an Eiweiß, die sich in einer Körperflüssigkeit befindet, insbesondere dem Urin, spielt eine wichtige Rolle bei der frühen Erkennung, Diagnose und Behandlung von Gastropathie. Eine exakte Bestimmung des pH-Wertes einer Körperflüssigkeit, insbesondere von Urin, vermag nicht nur bei der Feststellung der Anwesenheit von Eiweiß in der Körperflüssigkeit

hilfreich sein, sondern auch bei der Bestätigung der möglichen Bakterien, welche Pyelitis, Cystitis und ähnliche Urosis-Krankheiten verursachen. Die Bestimmung der Anwesenheit von unerwünschtem Blut in einer Körperflüssigkeit, insbesondere Urin, trägt beträchtlich zur frühen Erkennung, Diagnose und Behandlung von Nephropathie bei, während die Bestimmung der Menge an Urobilinogen in einer Körperflüssigkeit, insbesondere dem Urin, eine wesentliche Rolle bei der Diagnose von Hepatitis und dergleichen spielt.

Wie oben erwähnt, ist es von wesentlicher Bedeutung, Glukose, Eiweiß, Blut und Urobilinogen in einer Körperflüssigkeit, insbesondere Urin, schnell und einfach feststellen zu können oder den pH-Wert der Körperflüssigkeit zu ermitteln. In den meisten Fällen wurde bisher für diese Zwecke ein Indikatorstreifen verwendet, bestehend aus einem mit einem Indikatorreagenz imprägnierten Filterpapier, das auf einen Träger aufgebracht ist. Diese Filterstreifen haben den großen Vorteil, daß sie leicht zu handhaben sind und daß die Ermittlungsergebnisse in kurzer Zeit vorliegen.

Bei einem Indikatorstreifen zur Feststellung von Glukose in einer Körperflüssigkeit, insbesondere Urin, reagiert die vorhandene Glukose unter der Einwirkung eines die Glukose oxidierenden Enzyms mit dem Luftsauerstoff und oxidiert schließlich zu Glukonsäure und Wasserstoffperoxyd. Das Wasserstoffperoxyd wiederum erzeugt unter der Wirkung der Peroxydase naszierenden Sauerstoff, der sofort mit einem oxidierenden Indikator, etwa einem o-Tolidin, reagiert und eine Färbung des Indikators herbeiführt.

Ein auf dem eben beschriebenen Mechanismus beruhender Indikatorstreifen zur Feststellung von Glukose in einer



Körperflüssigkeit wird bisher so hergestellt, daß in Wasser oder in einem Wasser-Alkohol-Lösungssystem ein Reagenz gelöst oder dispergiert wird, das aus Glukose-Oxidase, Peroxidase und einem oxidierbaren Indikationsstoff besteht, daß ein Filterpapier mit der sich ergebenden Lösung imprägniert und dann getrocknet wird und daß das Filterpapier auf eine Kunststofffolie aufgebracht wird, worauf die Folie in Streifen geeigneter Größe zerschnitten wird.

Dieses bekannte Verfahren erbringt jedoch die nachfolgend erläuterten Probleme.

(a) Wird ein Reagenzmittel, das Glukose-Oxidase, Peroxidase und einen oxidierbaren Indikatorstoff enthält, in Wasser oder einem Wasser-Alkohol-Lösungsmittel zum Zweck der Herstellung einer Imprägnierlösung gelöst oder dispergiert, dann ist das Enzym instabil und kann deaktiviert werden, während die Imprägnierlösung sich schnell zersetzt. Aus diesem Grund ist es erforderlich, das Filterpapier in einem mehrstufigen Imprägnierverfahren sofort nach der Herstellung der Imprägnierlösung zu imprägnieren. Selbst wenn aber das Imprägnieren des Filterpapiers sofort durchgeführt wird bleibt immer noch das Problem, daß ein Teil des Enzyms deaktiviert wird und daß ein Teil der Imprägnierlösung sich zersetzt.

(b) Weil die Imprägnierlösung instabil ist und außerdem vergleichsweise komplizierte Verfahrensstufen bei der Imprägnierung erforderlich sind - wie vorab erläutert worden ist -, ist es schwer, eine gleichmäßige Qualität des Indikatorstreifens zu erhalten, insbesondere sind besondere Sorgfalt und Sachkenntnis erforderlich, um für den Indikatorstreifen eine erwünschte Genauigkeit und Zuverlässigkeit zu gewährleisten, womit aber andererseits der Wirkungsgrad des Herstellungsverfahrens sinkt und die Produktkosten steigen.

Es sind deshalb Versuche gemacht worden, Indikatorstreifen zu entwickeln, die durch ein vereinfachtes Verfahren herstellbar sind, das sich für eine Massenproduktion besser eignet. Die offengelegte japanische Patentanmeldung Nr. 25 953/1969 offenbart ein Verfahren zur Herstellung von Indikatorstreifen, wobei vorab Enzyme in einem Wasser-Alkohol-Lösungsmittelgemisch gelöst werden, dann ein Indikationsstoff, ein pH-Puffer, ein Polymer-Bindemittel und ein wasserabsorbierender Trägerstoff hinzugegeben und damit eine Substanz geschaffen wird, die sich zum Drucken oder Beschichten eignet, worauf die Substanz durch Drucken (einschließlich Beschichten) auf einen Träger aufgebracht und die aufgebrachte Substanz getrocknet wird. Bei diesem Verfahren jedoch sind die teilweise in Wasser gelösten Enzyme instabil und werden schnell deaktiviert, so daß der Druckvorgang unmittelbar nach der Herstellung der Drucksubstanzen durchgeführt werden muß, wobei dann zugleich die Drucksubstanzen bei niedriger Temperatur getrocknet werden muß, um so eine Deaktivierung der Enzyme zu vermeiden; der restliche Wasseranteil der aufgetragenen Substanzschicht muß zur Erzielung einer guten Lebensdauer minimal klein gehalten werden.

Aufgrund dieser Probleme hat die Anmelderin in der offengelegten japanischen Patentanmeldung 209995/1983 ein Verfahren zur Herstellung von Indikatorstreifen offenbart, wobei Enzyme in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel, welches die Enzyme im wesentlichen nicht löst, dispergiert und nachfolgend ein Indikationsmittel, ein Puffer, ein Bindemittel und ein wasserabsorbierendes Trägermittel hinzugegeben und dabei gelöst oder dispergiert werden, wobei dann die so hergestellte Drucksubstanzen auf einen Träger aufgedruckt wird. Auf diese Weise wird ein Indikatorstreifen erhalten, der eine beachtliche Fähigkeit zur quantitativen Messung von

Glukose und darüberhinaus eine hohe Empfindlichkeit hat. Wird jedoch dieser Indikatorstreifen längere Zeit der Luft ausgesetzt, dann nimmt er langsam eine blaue Farbe an. Der Farbumschlag des Indikatorstreifens während seiner Lagerung unter Lufteinfluß kann zu einer fehlerhaften Indikation bei der Überprüfung einer Körperflüssigkeit führen. Damit aber ergab sich die dringende Forderung nach einer Lösung dieses Problems.

Um hier eine Lösung zu finden hat die Anmelderin umfangreiche Untersuchungen angestellt und dabei festgestellt, daß der erwähnte Farbumschlag des Indikatorstreifens zur Ermittlung von Glukose auf der Wirkung von in der Luft in Spuren befindlichen Peroxiden und dergleichen beruht, wobei diese Peroxide auf die Drucksubstanz einwirken, insbesondere auf den darin enthaltenen, oxidierbaren Indikationsstoffen. Als Ergebnis weiterer Versuche wurde dann gefunden, daß der Farbumschlag durch Zugabe eines Stabilisators zur Reaktionssubstanz unterbunden werden kann und daß Verbindungen mit entsprechender antioxidierender Aktivität und besondere Surfactante sich als Stabilisatoren besonders eignen.

Andererseits wird ein Indikatorstreifen zum Ermitteln von Eiweiß in einer Körperflüssigkeit, insbesondere Urin, bis heute üblicherweise derart hergestellt, daß ein wasserabsorbierender Trägerstoff in eine Lösung eingetaucht wird, die ein Indikationsmittel, das einen Eiweißfehler anzeigt, und einen Puffer enthält, worauf der Träger getrocknet und auf eine Unterlage aufgebracht wird. Dieses Verfahren weist jedoch das Problem auf, daß die Verfahrensstufen vergleichsweise kompliziert sind. Es ist deshalb auch bereits ein vereinfachtes Verfahren zum Herstellen von Indikatorstreifen zum Ermitteln von Eiweiß vorgeschlagen worden. Beispielsweise offenbart das offengelegte japanische Gebrauchsmuster 79 767/1982 einen Indikatorstreifen zum Ermitteln von Eiweiß,

der dadurch hergestellt wird, daß auf eine Unterlage ein Reagenzstoff aufgebracht wird, der aus einem Einweißfehler anzeigenden Indikationsstoff, einem Puffer, einem Bindemittel und einem wasserabsorbierenden Pulver besteht, wobei das Aufbringen auf die Unterlage mittels Druck erfolgt. Dieser Indikatorstreifen weist jedoch den Nachteil auf, daß infolge der niedrigen Permeabilität und dem geringen Wasser-Rückhaltevermögen das in der Körperflüssigkeit befindliche Eiweiß nicht mit dem Bereich des Indikatorstreifens in Berührung kommt, in welchem sich der reagierende Indikationsstoff befindet, so daß die Empfindlichkeit des Streifens niedrig ist und es lange Zeit dauert, bis der in die Körperflüssigkeit eingetauchte Indikatorstreifen eine Indikationsfarbe annimmt. Ein weiterer Nachteil dieses Indikatorstreifens besteht darin, daß dann, wenn der reagierende Bereich des Streifens nach dem Eintauchen in eine zu testende Körperflüssigkeit getrocknet wird, Schwächungseffekte bemerkt werden können.

Als Ergebnis intensiver Versuche zur Lösung der erwähnten Probleme wurde festgestellt, daß alle die mit den üblichen Indikatorstreifen verbundenen Probleme dadurch gelöst werden können, daß der für den Feststellungsbereich bestimmten, reagierenden Stoffzusammensetzung ein Ionentauscherharz zugegeben wird, das eine Affinität zu Eiweiß aufweist und außerdem adsorbierende Wirkung hat. Damit wird ein hochempfindlicher Indikatorstreifen zur Ermittlung von Eiweiß geschaffen, der in kurzer Zeit einen bestimmten Farbausschlag zeigt, wobei die Farbe nach dem Trocknen nahezu keiner Schwächung unterworfen ist.

Indikatorstreifen zum Bestimmen des pH-Wertes einer Körperflüssigkeit, insbesondere Urin, werden bisher in der Weise hergestellt, daß eine wasserabsorbierende Unterlage mit einer wässerigen Lösung imprägniert wird, die

eine Mehrzahl von pH-Indikatoren enthält, worauf dann die Lösung auf der Unterlage getrocknet wird. Dieser Indikatorstreifen hat den Nachteil hoher Produktionskosten infolge der komplizierten Verfahrensstufen und damit einer schwierigen Verfahrenssteuerung. Um diesen Nachteil zu vermeiden ist bereits ein vereinfachtes Verfahren der Herstellung eines Indikatorstreifens für die Ermittlung des pH-Wertes vorgeschlagen worden. Die japanische Patentschrift 25953/1969 beispielsweise offenbart einen Indikatorstreifen mit einer Vielzahl von pH-Indikatoren und einem adsorbierenden Pulver, wobei beide Stoffe auf einer Unterlage haften. Dieser Indikatorstreifen weist jedoch ebenfalls einige Nachteile auf, die nachfolgend erläutert werden.

(a) Wenn der Indikatorstreifen in eine zu testende Körperflüssigkeit eingetaucht und dann getrocknet wird, dann besteht die Gefahr, daß der entstandene Farbausschlag geschwächt wird.

(b) Wenn der Indikatorstreifen in eine zu testende Körperflüssigkeit eingetaucht wird, dann kann es vorkommen, daß die einzelnen Indikatoren manchmal sich in der Körperflüssigkeit lösen, so daß sich in einigen Fällen keine Farbe ausbildet.

(c) Wenn der Indikatorstreifen in eine zu testende Körperflüssigkeit eingetaucht wird, dann dauert es eine lange Zeit, bis sich die Farbe ausbildet.

Weitere ausgiebige Untersuchungen und Versuche haben nun ergeben, daß alle diese Probleme dadurch gelöst werden können, daß auf einen Träger eine Drucksubstanz für die pH-Bestimmung aufgebracht wird, die aus einer Vielzahl von pH-Indikatoren, einem quaternem Ammoniumsalz oder einem Aminsatz, einem Bindemittel, einem wasserabsorbierenden Pulver

und einem Lösungsmittel besteht.

Wie bereits erwähnt ist es für die Überprüfung der Funktion von Niere oder Leber wichtig, die Menge an Blut oder Urobilinogen in einer Körperflüssigkeit, insbesondere dem Urin, festzustellen. Ein Indikatorstreifen zur Feststellung von Blut oder Urobilinogen wird üblicherweise so hergestellt, daß eine Unterlage mit einer für die Feststellung bestimmten Reagenzsubstanz beschichtet wird, die einen Indikationsstoff zur Feststellung zumindest einer der beiden erwähnten Stoffe in der Körperflüssigkeit, einen wasserabsorbierenden Träger und Wasser oder ein Wasser-Alkohol-Lösungsgemisch enthält. Ist jedoch in der Reagenzsubstanz Wasser oder ein Wasser-Alkohol-Lösungsgemisch vorhanden, dann muß die auf die Unterlage aufgebrachte Substanz auf eine Temperatur beträchtlicher Höhe im nachfolgenden Trocknungsprozeß erhitzt werden. Aus diesem Grund ist ein Trocknungsapparat erforderlich und außerdem besteht die Möglichkeit, daß sich der Indikationsstoff zum Bestimmen des Blutes oder des Urobilinogens zersetzt oder verändert.

Als Ergebnis ausgedehnter Untersuchungen und Versuche wurde festgestellt, daß die erwähnten Probleme vollständig dadurch gelöst werden können, daß anstelle von Wasser oder einem Wasser-Alkohol-Lösungsmittel ein nicht-wässriges Lösungsmittel und ein Harz, das in einem organischen Lösungsmittel lösbar ist, verwendet werden.

Auf der Grundlage der erwähnten ausgedehnten Untersuchungen und Versuche stellt sich die Erfindung wie folgt dar:

(A) Es wird ein Indikator geschaffen, der zumindest einen Bereich aufweist, welcher Glukose, Eiweiß, Blut und Urobilinogen in einer Körperflüssigkeit, insbesondere Urin, sowie deren pH-Wert feststellt, wobei die Feststellung der erwähnten Bestandteile und des pH-Wertes einfach, schnell und

darüberhinaus gleichzeitig erfolgt.

(B) Es wird ein Indikator mit einem Glukose-Feststellungsbereich geschaffen, der hochempfindlich ist und dazu ausgezeichnete Meßeigenschaften aufweist und auch bei langdauernder Einwirkung von Luft keine Schwächungs- oder Entfärbungseffekte zeigt, und der schließlich durch mechanische Aufbringverfahren herstellbar ist, insbesondere durch Druckverfahren.

(C) Es wird ein Indikator mit einem Eiweiß feststellenden Bereich geschaffen, der hochempfindlich ist und in kurzer Zeit einen Farbausschlag bildet, und der durch mechanisierbare Aufbringverfahren herstellbar ist, insbesondere Druckverfahren, wobei die bestimmte Farbe nach ihrer Bildung im wesentlichen keiner Abschwächung oder Entfärbung nach dem Trocknungsvorgang unterworfen ist.

(D) Es wird ein Indikator mit einem pH-Bestimmungsbereich geschaffen, der in vergleichsweise kurzer Zeit einen bestimmten Farbausschlag zeigt und durch mechanisierbare Aufbringverfahren herstellbar ist, insbesondere durch Druckverfahren, wobei die Farbe nach ihrer Bildung nahezu keiner Abschwächung oder Entfärbung nach dem Trocknen unterworfen ist.

(E) Es wird ein Isolator mit einem Feststellungsbereich für Blut oder Urobilinogen geschaffen, der keinen eine hohe Temperatur erfordernden Trocknungsvorgang erfordert, wobei keine Abänderung oder Zersetzung des enthaltenen Indikationsmittels erfolgt, und wobei die Herstellung durch ein Aufbringungsverfahren durchgeführt wird, insbesondere ein Druckverfahren.

Die Erfindung besteht in der Schaffung eines Indikators für Körperflüssigkeiten, der sich dadurch auszeichnet, daß auf Bereiche einer Unterlage zumindest eine der die angegebenen Bestandteile aufweisenden Drucksubstanzen (a) bis (c) aufgedruckt oder aufgeschichtet ist:

(a) eine Drucksubstanz zum Feststellen von Glukose mit einem Reaktionsstoff, der aus Glukose-Oxidase, Peroxidase, einem oxidierenden Indikationsmittel, einem Bindemittel und einem Stabilisator besteht, die in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel gelöst oder dispergiert sind,

(b) eine Drucksubstanz zum Feststellen von Eiweiß mit einem Reaktionsstoff, der aus einem Indikationsmittel für einen Eiweißfehler, einem pH-Puffer, einem Eiweiß adsorbierenden Ionentauscher und einem Bindemittel besteht, die in einem Lösungsmittel gelöst oder dispergiert sind, und

(c) eine Drucksubstanz für die Bestimmung des pH-Wertes mit einem Reaktionsstoff, der aus einem pH-Indikationsmittel, einem quartärem Ammoniumsalz oder einem Aminsatz und einem Bindemittel besteht, die in einem Lösungsmittel gelöst oder dispergiert sind.

Eine bevorzugte Ausführungsform des Indikators für Körperflüssigkeiten nach der Erfindung weist auf seiner Unterlage einen Glukose-Feststellungsbereich, der mit der oben beschriebenen Drucksubstanz zum Feststellen von Glukose bedruckt oder beschichtet ist, einen Eiweiß-Feststellungsbereich, der mit der Drucksubstanz zum Feststellen von Eiweiß bedruckt oder beschichtet ist und einen pH-Wert-Feststellungsbereich, der mit der Drucksubstanz zum Feststellen des pH-Wertes bedruckt oder beschichtet ist, auf, sowie erwünschtenfalls einen Urobilinogen-Feststellungsbereich der mit einer Drucksubstanz zum Feststellen von Urobilinogen bedruckt oder beschichtet ist, oder einen Blut-Feststellungsbereich, der mit einer Drucksubstanz zum Feststellen von Blut beschichtet oder bedruckt ist.

Auf der Zeichnung zeigen:

Fig. 1: eine Ausführungsform des erfindungsgemäßen Indikators für Körperflüssigkeiten, wobei eine streifenförmige Unterlage verwendet ist,



- Fig. 2: eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Indikators für Körperflüssigkeiten, wobei eine Unterlage in Form eines Behälters verwendet ist,
- Fig. 3: eine weitere Ausführungsform eines erfindungsgemäßen Indikators für Körperflüssigkeiten, wobei eine Unterlage in Form eines selbsttragenden Behälters verwendet ist,
- Fig. 4: eine weitere Ausführungsform des erfindungsgemäßen Indikators für Körperflüssigkeiten, wobei wasserspeichernde Bereiche am Umfang der Feststellungsbereiche einer bandförmigen Unterlage vorgesehen sind,
- Fig. 5: eine Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Packung aus Indikatoren für Körperflüssigkeiten, und
- Fig. 6: eine weitere Ausführungsform einer erfindungsgemäßen Packung aus Indikatoren für Körperflüssigkeiten.

Bei dem erfindungsgemäßen Indikator für Körperflüssigkeiten ist auf einem Bereich seiner Unterlage durch Aufdrucken oder Aufschichten zumindest eine Drucksubstanz zum Feststellen von Glukose, Eiweiß oder des pH-Wertes vorgesehen, sowie erwünschtenfalls ein Bereich, der mit einer Drucksubstanz für die Feststellung von Urobilinogen und/oder Blut beschichtet oder bedruckt ist.

Nachfolgend sollen nun die Drucksubstanzen im einzelnen erläutert werden:

(1) Drucksubstanz für die Bestimmung von Glukose

a) Mechanismus

Glukose in einer Körperflüssigkeit reagiert mit Luftsauerstoff bei der Einwirkung eines Glukose oxidierenden Enzyms, etwa Glukose-Oxidase, wobei sich letztlich eine Oxidation in Glukonsäure und Wasserstoffperoxid ergibt. Die auf diese Weise erzeugten Wasserstoffperoxide entwickeln bei Einwirkung von Peroxidase naszierenden Sauerstoff, der seinerseits sofort mit einem

oxidierbaren Indikationsmittel reagiert, etwa o-Tolidin, womit das Indikationsmittel eine Farbe bildet. Die Anwesenheit und die ungefähre Menge von Glukose in einer Körperflüssigkeit können durch den Grad der Farbbildung halb-quantitativ ermittelt werden.

b) Glukoseoxidase

Glukoseoxidase wird im Zustand eines gereinigten, gefriergetrockneten Produkts verwendet. Es ist wünschenswert, daß dieses Enzym in der Drucksubstanz in einer Menge zwischen 0,02 und 2 % (wie bei allen nachfolgend angegebenen Prozentzahlen und Anteilen ist der Bezug das Gewicht), vorzugsweise zwischen 0,2 und 1 % des Feststoffgehalts der Drucksubstanz, und zwar unter der Voraussetzung, daß ein Enzym verwendet wird, das eine Enzymaktivität von 100 Einheiten/mg aufweist.

c) Peroxidase

Peroxidase ist ein Enzym, das die Oxidation verschiedener organischer Substanzen durch Wasserstoffperoxid oder Peroxide katalysiert. Peroxidase wird meist aus Meerrettich gewonnen. Es ist wünschenswert, daß dieses Enzym in der Drucksubstanz in einer Menge zwischen 0,002 und 1 %, vorzugsweise zwischen 0,02 und 0,2 % der Feststoffmenge der Drucksubstanz vorhanden ist, und zwar bei einem gefriergetrockneten Produkt mit einer Aktivität von 100 Einheiten/mg.

d) Oxidierbares Indikationsmittel

Das oxidierbare Indikationsmittel bildet einer Oxidation durch Sauerstoff eine Farbe, wobei viele bekannte Verbindungen verwendet werden können, etwa Benzidine und N-Alkylbenzidin. Unter den oxidierbaren Indikationsmitteln eignet sich insbesondere o-Tolidin. Andere einkomponentige Indikationsmittel der hier brauchbaren Art sind 3,3', 5,5'-Tetramethylbenzidin, p-Anisidin, N,N-Dimethyl-p-Phenylendiamin, 2,7-Diaminofluoren, 2,2'-Azinobis (3-Äthyl-Benzothiazolin-6-schweflige Säure), 2,6-Dichlorophenol,  $\alpha$ -Naphthol, Guaiacum-Harz und KI. Unter diesen Verbindungen eignet sich insbesondere Guaiacum-Harz.

Binäre Indikationsmittel umfassen eine Kombination eines Entwicklers und eines Kopplers und können ebenfalls Verwendung finden. Beispiele für die Entwickler sind 4-Amino-Antipyren, 3-Methyl-2-Benzothiazolinon-Hydrazin, N,N-Dimethyl-p-Phenylen-Diamin und Tetramethylbenzidin. Beispiele von Kopplern sind Dianiline, wie etwa Dimethylanilin, Deäthylanilin, N-Methyl-N-Hydroxyäthylanilin, N-Methyl-N-Hydroxiäthyl-m-Toluidin und N,N-Dimethyl-m-Anisidin; Phenole, wie etwa Phenol, p-Chlorophenol, 2,6-Dichlorophenol, Guaiacol, Pyrogallol, und o-Phenylphenol, können ebenfalls verwendet werden. Weiterhin sind verwendbar Dinaphtole, wie etwa 1,7-Dihydroxynaphtalen, 1-Naphthol-3,6-Disulfosäure, 1,8-Dihydroxi-Naphthalen-3,6-Disolphonsäure und 8-Amino-1-Naphthol-3,6-Disulphonsäure. Es ist wünschenswert, daß sich das oxidierbare Indikationsmittel in einer Menge zwischen 0,05 bis 10 %, vorzugsweise zwischen 0,6 und 6 %, bezogen auf die Feststoffmasse der Drucksubstanz, in dieser befindet.

e) Bindemittel

Das Bindemittel soll die Bestandteile und den pH-Wert der zu überprüfenden Körperflüssigkeit nicht beeinflussen, aber auch nicht die Bestandteile, insbesondere nicht die Enzyme und die oxidierbaren Indikationsmittel der Reaktionssubstanz. Auch darf das Bindemittel die Bildung von Farbe nicht verhindern.

Beispiele von Bindemitteln, welche diesen Anforderungen genügen sind: (I) synthetische Harze wie Polyesterharze, Alkydharze, Polyuritanharze, Polystyrenharze, Akrylharze, Epoxyharze, Vinylchloridharze, Vinylchloridcopolymerharze, Polyvinyl-Butyral-Harze, Polyvinyl-Alkohol-Harze, Polyvinyl-Pyrrolidon-Harze und Maleinsäure-Polymere; (II) Zellulose-Derivate, wie etwa Methylzellulose, Äthylzellulose, Hydroxy-Äthyl-Zellulose und Caboxymethyl-Zellulose; (III) natürliche Polymere, wie etwa Stärke, Polysacharide, Gelatine, Casein und

Natriumalginat. Die Gemische dieser Bindemittel können ebenfalls verwendet werden.

Das Bindemittel soll vorteilhafterweise in einer Menge zwischen 0,1 und 20 % vorzugsweise zwischen 0,5 und 10 % der Festmasse der Drucksubstanz verwendet werden.

f) Stabilisator

Ein Stabilisator trägt zur Stabilisierung einer Reagenzsubstanz bei, die eine Glukose-Oxidase, Peroxidase, ein oxidierbares Indikationsmittel und ein Bindemittel enthält. Dabei neigen nämlich die oxidierbaren Indikationsmittel infolge der Einwirkung der Peroxidase und der Anwesenheit von atmosphärischer Luft zu einem Farbwechsel, wie oben erläutert worden ist. Die Hauptaufgabe der Stabilisatoren besteht nun darin, diese Entfärbungen zu verhindern. Als Stabilisatoren eignen sich hier Verbindungen, die eine antioxidierende Aktivität aufweisen, vorzugsweise oberflächenaktive Stoffe, beispielsweise Glycerolester und deren Gemische.

Beispiele von Substanzen mit antioxidierender Wirkung sind: Radikal-Spülmittel, wie etwa 2,6-Di-t-Butylmethoxyphenol, p-Methoxyphenol, 1-Naphthol, Pentamethyl-Phenol, 2,2,5,7,8-Pentamethyl-6-Hydroxy-Coumaron und Tocopherol; außerdem eignen sich reduzierende Reaktionsstoffe, wie etwa Asorbinsäure. Diese Substanzen können die Reaktion zur Feststellung von Glukose (Oxidationsreaktion des oxidierbaren Indikationsmittels) verhindern und die Empfindlichkeit erniedrigen. Vorzugsweise werden deshalb solche antioxidierende Substanzen verwendet, welche derartige Reaktionen nicht verhindern und deren Wirkung aufgrund der Peroxide oder dergleichen in der Atmosphärenluft vermindert wird. Bevorzugte antioxidierende Substanzen für die Zwecke der Erfindung sind Radikal-Spülmittel. Unter diesen wiederum eignen sich besonders Tocopherol ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - und  $\delta$ -). Die Menge beträgt vorzugsweise 0,02 bis 0,2 % des Feststoffanteils der Drucksubstanz.

Wenn der Stabilisator dieses Typs in einer Menge geringer als 0,02 % zugegeben wird, dann können Farbeffekte in der atmosphärischen Luft nicht sicher vermieden werden. Wenn die Menge an Stabilisator 0,2 % überschreitet, dann wird die Farbreaktion nachteilig beeinflusst und die Empfindlichkeit des Indikatormaterials sinkt.

Außer den erwähnten Antioxidierungsmitteln können auch andere Zusätze den Farbeffekt der Reaktionssubstanzschicht oder dem Einfluß von Atmosphärenluft verhindern, insbesondere oberflächenaktive Mittel, wie sie durch Glycerolester repräsentiert werden; allerdings ist der Mechanismus dieses Vorgangs nicht völlig geklärt. Beispiele solcher Glycerolester sind Glyzerol-Fettsäureester, etwa Glycerol-Monoacetat, Glycerol-Diacetat, Glycerol-Monostearat, Glycerol-Monopalmitat, Glycerol-Monooleat und Glycerol-Monolaurat. Vorzugsweise beträgt der Anteil an Glycerolester zwischen 0,5 und 3 % der Festbestandteile der Drucksubstanz. Wenn die Menge an Glycerolester unter 0,5 % liegt, dann kann der erwähnte Farbeffekt in atmosphärischer Luft nicht sicher verhindert werden. Weil die Glycerolester die Farbreaktion des Oxidierbaren kaum nachteilig beeinflussen, können sie auch in einer Überschußmenge verwendet werden.

g) Nicht-wässriges Lösungsmittel

Die oben abgehandelten Stoffe werden in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel gelöst oder dispergiert, wobei das Lösungsmittel im wesentlichen kein Wasser enthält. Beispiele solcher nicht-wässriger Lösungsmittel sind (a) aromatische Hydrokohlenstoffe, wie etwa Benzen und Toluol; (b) aliphatische Hydrokohlenstoffe, wie etwa Methyläthylketon; (c) Ester, wie etwa Äthylacetat; (d) Alkohole, wie etwa n-Butanol. Unter den Alkoholen sind die niedrigeren Alkohole ( $C_1$  bis  $C_2$ ) unerwünscht, und zwar deshalb, weil sie Enzyme deaktivieren.

Bisher ist man davon ausgegangen, daß Enzyme instabil sind und sich in einem organischen Lösungsmittel verändern. Es ist deshalb äußerst überraschend, daß die Druckzusammensetzung für die Feststellung von Glukose nach der Erfindung ein gefriergetrocknetes Enzym enthält, das in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel der oben erwähnten Art dispergiert ist, und daß dieses Enzym trotzdem stabil ist und nicht zu Veränderungen neigt. Die Gründe dafür sind nicht voll aufgeklärt, man kann jedoch davon ausgehen, daß wasserlösliche Enzyme in einem nicht-wässrigen Lösungsmittel nicht gelöst sondern nur dispergiert werden, so daß der aktive Zustand des das Enzym bildenden Eiweißes infolge der Dispersion und der besonderen Struktur sich kaum verschiebt und zwar dann, wenn es sich um die Nähe der Zwischenfläche zwischen dem Enzym und dem Lösungsmittel handelt, wobei das Lösungsmittel nicht in das Innere des Enzyms eintreten kann, so daß der größte Teil des Enzyms nicht deaktiviert wird.

Es ist deshalb wünschenswert, wenn das nicht-wässrige Lösungsmittel im wesentlichen kein Wasser enthält, vor seiner Verwendung also dehydriert wird.

#### h) Andere Bestandteile

Zusätzlich zu den oben aufgelisteten Bestandteilen können auch wasserabsorbierende Pulver oder Benetzungsmittel der Drucksubstanz für die Glukoseermittlung beigegeben werden.

Das Hinzufügen eines wasserabsorbierenden Pulvers erhöht die Wasser-Absorptionsfähigkeit der auf eine Unterlage aufzubringenden Drucksubstanz, beschleunigt den Kontakt zwischen der zu überprüfenden Körperflüssigkeit und der reagierenden Substanz und beschleunigt auch die Farbreaktion des Indikationsmittels.

Ein Pulver, das bei Berührung mit Wasser zu einer extremen Säure-oder Basenbildung neigt, ist für den Zweck eines

wasserabsorbierenden Pulvers ungeeignet, wohingegen ein Pulver mit einem hohen Grad von Neutralität bevorzugt wird. Typische Beispiele für solche wasserabsorbierende Pulver sind: Kaolin, synthetischer Quarz, Glas, Zellulose, mikrokristalline Zellulose, Ionentauscher-Zellulose, Ionentauscher-Harz, Kalziumkarbonat, Magnesiumkarbonat und Aluminiumsilikat. Vorzugsweise soll das wasserabsorbierende Pulver in einer Menge zwischen 30 und 90 % des Feststoffanteils der Drucksubstanz zugegeben werden.

Beispiele für Benetzungsmittel sind nicht-ionische Surfactante, anionische Surfactante, cationische Surfactante, amphoterische Surfactante und Polyäthylenglycole. Die Benetzungsmittel dienen zum Dispergieren des Reaktionsmittels, beschleunigen also die Bildung einer homogenen Reaktionsschicht; außerdem vermögen sie die Benetzbarkeit des Indikators zu verbessern. Das Netzmittel soll vorzugsweise in einer Menge zwischen 0,5 und 5 % des Feststoffanteils der Drucksubstanz zugegeben werden.

Ferner kann auch ein Hintergrund-Färbungsmittel, wie etwa Ölgelb, zugegeben werden, um den Farbton der Farbe leicht unterscheidbar zu machen, die das Indikationsmittel bildet.

Wird mittels einer Drucksubstanz-Zusammensetzung zur Feststellung von Glucose der oben beschriebenen Art ein Glucose-Feststellungsbereich gebildet und dieser Indikator dann zur Feststellung von Glucose in einer Körperflüssigkeit verwendet, vermögen reduzierende Stoffe, wie etwa Ascorbinsäure, Glutathion und Cystein, keinen nachteiligen Einfluß auf die Farbbildung auszuüben, selbst wenn diese reduzierenden Stoffe in der zu testenden Körperflüssigkeit vorhanden sind.

## (2) Drucksubstanz für die Feststellung von Eiweiß

### a) Mechanismus

Wenn ein Indikator, der im sauren pH-Bereich gehalten wird, einen Proteinfehler (beispielsweise Tetrabromophenol-Blau) mit

Eiweiß einer Körperflüssigkeit in Berührung kommt, dann bilden der Indikator und das Eiweiß einen Komplex, der von der sauren Farbe gelb zur basischen Farbe blau umwechselt. Der Grad dieses Farbwechsels hängt von der Menge an Eiweiß in der Körperflüssigkeit, die getestet wird, ab. Die Anwesenheit von Eiweiß in der zu testenden Körperflüssigkeit wird auf der Grundlage dieses Vorgangs bestimmt.

b) Indikationsmittel zur Feststellung eines Eiweißfehlers

Das Indikationsmittel verhält sich gemäß dem eben beschriebenen Vorgang. Typische Beispiele für Indikationsmittel sind: Tetrabromophenol-Blau, Tetrabromothymol-Blau, Äthylester von Tetrabromophenolphthalein, Tetrabromobenzalanilin und Bromothymol-Blau. Unter diesen Indikationsmitteln ist Tetrabromophenol-Blau besonders vorteilhaft, und zwar aufgrund seiner Empfindlichkeit.

c) pH-Puffer

Der pH-Puffer wird dazu verwendet, den pH-Wert der Drucksubstanz in der Nähe des pH-Wertes zu halten, wo das Indikationsmittel, welches einen Eiweißfehler anzeigen soll, seine Farbe ändert. Der pH-Puffer kann irgendein Puffer sein, der dem Reagenzstoff einen vorgegebenen pH-Wert (beispielsweise einen pH-Wert zwischen 3 und 4) verleiht. Vorzugsweise wird eine Kombination aus Zitronensäure und Natriumcitrat verwendet.

Wenn eine Überschußmenge an saurem pH-Puffer oder an Indikationsmittel vorhanden ist, besteht jedoch die Gefahr, daß die Farbreaktion zur Anzeige eines Eiweißfehlers unterdrückt wird, so daß die Menge an Puffer so klein wie möglich gehalten werden soll. Wenn Tetrabromophenol-Blau als Indikationsmittel verwendet wird, dann ist es vorteilhaft, wenn der pH-Puffer in einer Menge zwischen 0,02 und 0,18 % des Feststoffanteils der Drucksubstanz vorhanden ist.



## d) Eiweiß-adsorbierender Ionentauscher

Solche Ionentauscher sind stark saure Cationentauscher (Funktionsgruppe:  $-\text{SO}_3\text{M}$ ), schwach saure Cationentauscher ( $-\text{COOM}$ ), stark basische Anionentauscher ( $-\text{NR}, -\text{X}^-, -\text{N}^+ (\text{CH}_3)_2 (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})$ ), schwach basische Anionentauscher ( $-\text{N}(\text{R})_2, -\text{NH}(\text{R}), -\text{NH}_2$  und dergleichen) und ähnliche Ionentauscher. Besonders bevorzugt sind Hydrophile Ionentauscher, die schwach saure Cationentauscher sind, die  $-\text{COOM}$  (wobei M Wasserstoff oder Natrium ist) als Funktionsgruppe besitzen; wird ein Ionentauscher dieser Art verwendet, dann können die Empfindlichkeit und die Farbdichte verbessert werden.

Die Grundmaterialien der oben erwähnten Ionentauscher sind synthetische Harze, wie etwa Styrenharz und Acrylharz, Zellulose und Sicidiumdioxid. In diesem Fall befindet sich der Ionentauscher in einer Reaktionsschicht, die in eine zu testende Körperflüssigkeit eintaucht, wobei die Grundmaterialien vorzugsweise hydrophil und wasserspeichernd sind. Vorzugsweise hat der auf der Grundlage von Styren aufgebaute Ionentauscher eine geringe Anzahl an Kreuzbindungen (DVB-Anteil nicht größer als 8 %). Material auf der Grundlage von Zellulose eignet sich insbesondere deshalb gut, weil es eine große Speicherfähigkeit für Wasser besitzt. Bei diesen Materialien auf der Grundlage von Zellulose kann es sich um Fasermaterialien und Materialien mit Mikrogranulatur handeln. Wird Material mit Mikrogranulatur als Grundmaterial verwendet, dann ergeben sich bezüglich der Empfindlichkeit und der Farbdichte ausgezeichnete Ergebnisse. Dies kommt daher, weil die Materialien mit Mikrogranulatur die größte Adsorptionskapazität für Eiweiß besitzen.

Die hier verwendeten Ionentauscher haben vorzugsweise eine Ionentauscherkapazität zwischen 0,1 bis 5 meq/g (trockenes Harz). Die Menge an Ionentauscher ändert sich zwar mit der Ionentauscherkapazität des speziell verwendeten Ionentauschers, jedoch ist eine Menge zwischen 5 und 30 %, bezogen auf den Fest-

stoffanteil der Drucksubstanz, dann vorzuziehen, wenn ein Carboxymethyl-Zelluloseaustauscher mit einer Kapazität von 1,0 meq/g (vorzugsweise als Mikrogranulat) verwendet wird.

Durch Hinzufügen des Ionentauschers zur reagierenden Substanz ist es möglich, 5 bis 10 mg/dl des Eiweißes im Urin festzustellen, also in der zu überprüfenden Körperflüssigkeit.

#### e) Bindemittel

Das Bindemittel soll die Bestandteile und den pH-Wert der zu testenden Körperflüssigkeit oder die Reaktionssubstanzen, insbesondere das Indikationsmittel, nicht beeinflussen, vor allem aber die Farbbildung des Indikationsmittels nicht verhindern.

Beispiele von Bindemitteln, welche diese Forderungen erfüllen, sind: (I) synthetische Harze, wie etwa Polyesterharze, Alkydharze, Polyurethanharze, Polysterenharze, Acrylharze, Vinylchloridharze, Vinylchlorid-Copolymerharze, Polyvinyl-Butyralharze, Polyvinyl-Alkoholharze und Malein-Anhydrid-Copolymerharze; (II) Zellulosederivate, wie etwa Methylzellulose, Äthylzellulose, Hydroxyäthylzellulose und Carboxymethylzellulose; (III) natürliche Polymere, wie etwa Stärke, Polysaccharid, Gelatine, Casein und Natrium-Alginat.

Unter diesen Bindemitteln eignet sich Malein-Anhydrid-Copolymerharz, wie etwa Methyl-Vinyl-Ester/Malein-Anhydrid -Copolymere, Isobutylen/Malein-Anhydrid-Copolymere und Styren/Malein-Anhydrid-Copolymere, die mit Alkoholen verestert sind, besonders gut.

Vorzugsweise soll das Bindemittel in einer Menge zwischen 0,5 und 10 % des Feststoffanteils der Drucksubstanz vorhanden sein.

#### f) Wasserabsorbierendes Pulver

Wird in der Reaktionssubstanz ein wasserabsorbierendes Pulver verwendet, dann beschleunigt dieses die Berührung zwischen der zutestenden Körperflüssigkeit und dem pH-Indikationsmittel und beschleunigt außerdem die Farbreaktion dieses Mittels.

Ein Pulver, das extrem saure oder alkalische Wirkung hat, wenn es mit Wasser in Berührung kommt, eignet sich für die Verwendung als wasserabsorbierendes Pulver nicht, wohingegen ein Pulver mit einem hohen Grad an Neutralität bevorzugt ist. Typische Beispiele solcher wasserabsorbierender Pulver sind: Kaolin, synthetischer Quarz, Glas, Zellulose, mikrokristalline Zellulose, Ionentauscherzellulose, Ionentauscherharz, Kalziumcarbonat, Magnesiumcarbonat und Aluminiumsilicat.

Vorzugsweise soll das wasserabsorbierende Pulver in einer Menge zwischen 20 und 60 % des Feststoffanteils der Drucksubstanz vorhanden sein.

#### g) Lösungsmittel

Die Lösungsmittel sind vorzugsweise solche, die eine gleichmäßige und stabile Lösung oder Dispersion der obigen Substanzen gewährleisten, insbesondere des Bindemittels.

Lösungsmittel, welche diesen Anforderungen genügen, sind nicht-wässrige Lösungsmittel, wie etwa aromatische Kohlenwasserstoffe, aliphatische Kohlenwasserstoffe, Ester und Alkohole; Wasser oder Gemische der erwähnten Stoffe.

Es ist wünschenswert, ein nicht-wässriges Lösungsmittel zu verwenden, weil damit die Trocknungsstufe bei einer vergleichsweise niedrigen Temperatur durchgeführt werden kann, wobei nur eine kurze Zeitspanne erforderlich ist, wobei das Trocknen nach dem Aufbringen der Reaktionssubstanz auf die Unterlage durchgeführt wird. Wenn ein nicht-wässriges Lösungsmittel verwendet wird, dann ist es auch möglich, die Veränderung oder die

Zersetzung der Drucksubstanz auch dann zu verhindern, wenn diese der Umgebungsfeuchtigkeit ausgesetzt ist.

#### h) Andere Bestandteile

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Bestandteilen können auch noch eine kleine Menge an Benetzungsmittel, etwa ein nonionisches Surfactant, ein anionisches Surfactant, ein cationisches Surfactant, ein amphoterisches Surfactant und Polyäthylenglycol der Drucksubstanz zum Feststellen von Eiweiß hinzugegeben werden, jedenfalls wenn dies erwünscht ist.

Das Netzmittel dient zum Dispergieren der Reaktionssubstanz, womit die Bildung einer homogenen Reaktionsschicht beschleunigt und die Benetzbarkeit des Indikationsmittels verbessert wird.

Vorzugsweise wird das Netzmittel in einer Menge zwischen 0,2 und 10 %, bezogen auf den Feststoffanteil der Drucksubstanz, hinzugegeben.

Die Drucksubstanz für die Ermittlung von Eiweiß mit den oben angegebenen Bestandteilen kann folgendermaßen hergestellt werden.

Der Puffer, der Ionentauscher und das wasserabsorbierende Pulver werden zu Teilchen von 50µm oder kleiner zermahlen. Das so erhaltene Pulver wird einer Lösungsmittellösung zugegeben, die bereits das Bindemittel und das Indikationsmittel in gelöster oder dispergierter Form enthält. Daraufhin erfolgt eine Dispersion und Knetung in einem Hochgeschwindigkeits-Rührwerk in einer Sandmühle, einer Kugelmühle, einem Homogenisator, einem Walzwerk, einem Ultraschall-Dispersationsgerät oder dergleichen.

Bei der vorangehenden Beschreibung ist das wasserabsorbierende Pulver als eigener Abschnitt unter f) aufgeführt

worden; man könnte dieses Pulver aber auch unter dem Abschnitt h), also unter dem Abschnitt "andere Bestandteile" aufführen.

(3) Drucksubstanz für die Feststellung des pH-Werts

a) Mechanismus

Zur Bestimmung des pH-Werts der zu testenden Körperflüssigkeit wird vorzugsweise eine Vielzahl von Indikationsmitteln, deren Farbtöne sich mit den pH-Werten ändern, in Kombination verwendet, wobei dann für die Indikation die Farbtöne herangezogen werden.

b) pH-Wert-Indikationsmittel

Es kann irgendein übliches Indikationsmittel verwendet werden, vorausgesetzt, daß sich seine Farbtöne in Abhängigkeit von der Wasserstoffionenkonzentration des zu untersuchenden Körperfluids ändern. Eine Vielzahl von Indikatoren kann zur Bestimmung eines breiten Bereichs von pH-Werten ausgewählt oder kombiniert werden. So kann beispielsweise eine Kombination von Methyl-Rot mit Bromothymol-Blau als pH-Indikationsmittel verwendet werden, wobei es dann möglich ist, eine gute pH-Feststellung innerhalb von pH-Werten zwischen 5 und 9 vorzunehmen.

Vorzugsweise ist das pH-Indikationsmittel in einer Menge zwischen 0,01 und 0,8 % vorhanden, bezogen auf den Feststoffanteil der Drucksubstanz.

c) Quaternäres Ammoniumsalz oder Aminsatz

Das Hinzufügen einer geeigneten Menge eines quaternären Ammoniumsalzes in der Drucksubstanz verhindert wesentlich das Verblässen einer gebildeten Farbe und gewährleistet einen starken Farbeindruck. Beispiele für quaternäre Ammoniumsalze sind Alkyltrimethyl-Ammoniumsalze, Alkyldimethylbenzyl-Ammoniumsalze, Ammoniumsalze vom Sapamin-Typ und dergleichen. Unter diesen Salzen werden die Alkyldimethylbenzyl-Ammoniumsalze bevorzugt.

Primäre Aminsalze, sekundäre Aminsalze und tertiäre Aminsalze, die bekanntlich Cationen-Surfactante darstellen, oder Polyäthylenglycol können anstelle der quaternären Ammoniumsalze Verwendung finden.

Es ist wünschenswert, daß diese quaternären Ammoniumsalze oder die Aminsalze in einer Menge zwischen 0,05 und 1 % vorhanden sind, bezogen auf den Feststoffanteil der Drucksubstanz.

#### d) Bindemittel

Das Bindemittel wird verwendet, um die oben erwähnten Substanzen und ein wasserabsorbierendes Pulver auf einer Unterlage festzuhalten. Das Bindemittel darf die Bestandteile und den pH-Wert des zu prüfenden Körperfluids nicht beeinflussen. Weiterhin soll das Bindemittel verhindern, daß sich Reagenzstoffe lösen, darf aber andererseits die Farbbildung nicht beeinträchtigen oder nachteilig beeinflussen.

Ein für die Drucksubstanz zum Bestimmen des pH-Wertes, welche diese Anforderungen erfüllt, ergibt sich vorzugsweise aus der Kombination eines wasserlöslichen Polymers mit Entwicklungseffekt, welches dann die Farbbildung des pH-Indikators in keiner Weise beeinträchtigt und darüber hinaus die erhaltene Farbe stabilisiert; außerdem soll ein filmbildendes, in Wasser unlösliches Polymer Verwendung finden, welches die Farbbildung des pH-Indikators nicht beeinflußt und darüberhinaus verhindert, daß sich reagierende Stoffe in der zu testenden Körperflüssigkeit lösen.

Die wasserlöslichen Polymere sind: (1) natürliche hydrophile Polymere, wie etwa Zuckerrohrstärke, Kartoffelstärke, Konjak-Pulver, Funori, Agar, Natriumalginat, Hibiskus, Gummiarabicum, Dextrin, Levan, Leim, Gelatine, Casein und Collagen. (11) Halbsynthetische hydrophile Polymere wie Zellulose-

Derivate, etwa Methyl-Zellulose, Hydroxypropyl-Zellulose, Hydroxy-äthyl-Zellulose und Carboxymethyl-Zellulose, und Stärkederivate, etwa Carboxymethyl-Stärke und Dialdehyd-Stärke. (111) Synthetische Polymere, wie Polyvenylalkohol, Polyacrylamid, Polyvenyl-Pyrrolidon oder Copolymere dieser Stoffe, Poly-Natrium-Acrylat und Polyäthylenoxid. Unter diesen Verbindungen eignen sich besonders die Zellulosederivate, wie etwa Hydroxyäthyl-Zellulose und die synthetischen Polymere, wie etwa Polyvinyl-Pyrrolidon.

Bei den oben erwähnten, einen Film bildenden wasserunlöslichen Polymere handelt es sich um: (1) Zelluloseharze, wie etwa Nitrozellulose, Zelluloseacetat, Äthylzellulose und Zelluloseacetat/Butyrat; (11) Polyesterharze, Alkydharze, Polyurethanharze, Epoxyharze, Acrylharze, Vinylchloridharze, Vinylchloridcopolymerharze, Polyvinyl/Butyralharze, Polyvinylacetat-Emulsionen, Vinylacetat-Copolymer-Emulsionen (wie Vinylacetat-Acrylester-Copolymer-Emulsionen), Acrylester-Copolymer-Emulsionen, Vinylidenchlorid-Copolymer-Emulsionen, Epoxyharz-Emulsionen und synthetischer Gummilatex. Unter diesen Verbindungen eignen sich besonders die Urethanharze und das Polyvinylbutyral, weil diese Stoffe die Farbreaktion des pH-Indikationsstoffes nicht beeinflussen.

Das Bindemittel soll vorzugsweise in einer Menge zwischen 2 und 18 % enthalten sein, bezogen auf die Feststoffkomponente der Drucksubstanz.

#### e) Lösungsmittel

Als Lösungsmittel werden vorzugsweise solche verwendet, die eine gleichmäßige und stabile Lösung oder Dispersion der obigen Reagenzien gewährleisten, insbesondere des Bindemittels. Lösungsmittel, welche diesen Anforderungen genügen, sind nicht-wässrige Lösungsmittel, wie etwa aromatische Kohlenwasserstoffe, aliphatische Kohlenwasserstoffe, Ester und Alkohole; Wasser, und Gemische dieser Stoffe.

Nicht-wässrige Lösungsmittel werden bevorzugt, weil die nach dem Aufbringen der Drucksubstanz auf die Unterlage erforderliche Trocknungsstufe dann innerhalb kurzer Zeit und mit niedriger Temperatur durchgeführt werden kann. Wird ein nicht-wässriges Lösungsmittel verwendet, dann ist es auch möglich, eine Veränderung oder Zersetzung der Drucksubstanz zu verhindern, wenn diese der Umgebungsfeuchtigkeit ausgesetzt ist.

f) Andere Bestandteile

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Bestandteilen kann auch noch ein wasserabsorbierendes Pulver zugegeben werden. Die Zugabe von wasserabsorbierendem Pulver zur Drucksubstanz beschleunigt den Kontakt zwischen der zu testenden Körperflüssigkeit und dem pH-Indikationsmittel und beschleunigt außerdem die Farbreaktion des Indikationsmittels.

Ein Pulver, das bei Berührung mit Wasser zu einer sehr starken Säurebildung oder Basenbildung neigt, eignet sich nicht als wasserabsorbierendes Pulver, wohingegen ein Pulver mit großer Neutralität sich gut eignet. Typische Beispiele für wasserabsorbierende Pulver sind Kaolin, synthetischer Quarz, Glas, Zellulose, mikrokristalline Zellulose, Ionentauscher-Zellulose, Ionentauscher-Harz, Kalziumkarbonat, Magnesiumkarbonat und Aluminiumsilikat.

Das wasserabsorbierende Pulver wird vorzugsweise in einer Menge zwischen 30 und 90 % zugegeben, bezogen auf den Feststoffanteil der Drucksubstanz.

Weiterhin kann auch eine kleine Menge an Netzmittel zugegeben werden, wie etwa ein nonionisches Surfactant, ein anionisches Surfactant, ein cationisches Surfactant, ein amphoterisches Surfactant oder Polyäthylenglycol; diese Netzmittel eignen sich also für die Zugabe zu der Drucksubstanz



für die Feststellung des pH-Werts. Das Netzmittel unterstützt die Dispersion der verschiedenen Reagenzien, beschleunigt somit die Bildung einer homogenen Reaktionsschicht und verbessert die Benetzbarkeit.

(4) Drucksubstanz für die Feststellung von Urobilinogen

a) Mechanismus

Befindet sich in einer Körperflüssigkeit Urobilinogen, dann reagiert dieses mit einem Farbvorläufer, der sich mit dem Urobilinogen verbindet und Farbe bildet, etwa wie p-Dimethyl-Aminobenzaldehyd. Die Anwesenheit von Urobilinogen in einer Körperflüssigkeit wird durch Beobachten der Farbbildung und Bestimmung des Färbungsgrades ermittelt.

b) Farbvorläufer, die mit Urobilinogen unter Farbausschlag reagieren

Beispiele solcher Farbvorläufer, die mit Urobilinogen unter Farbausschlag reagieren sind p-Dimethylaminobenzaldehyd, p-Diäthylaminobenzaldehyd und aromatische Diazoniumsalze, wie etwa p-Methoxybenzen-Diazonium-Tetrafluorborat und Athraquinon-Diazonium-Tetrafluorborat.

Der Farbvorläufer wird vorzugsweise in einer Menge zwischen 0,5 und 10 % zugegeben, bezogen auf den Feststoffanteil der Drucksubstanz.

c) Stark saure Puffer

Weil die Reaktion zwischen Urobilinogen und dem Farbvorläufer im sauren Bereich sanft abläuft, wird der Drucksubstanz ein stark saurer Puffer zugegeben. Beispiele solcher stark saurer Puffer sind Metaphosphorsäure, Sulfosalicylsäure, Hexaminsäure und Oxalsäure.

Der stark saure Puffer wird vorzugsweise in einer Menge zwischen 1 und 50 % zugegeben, bezogen auf den

Feststoffanteil der Drucksubstanz.

d) Bindemittel

Das Bindemittel darf weder die Bestandteile und pH-Wert der Körperflüssigkeit noch die Reagenzsubstanzen, insbesondere den Farbvorläufer, beeinflussen und darf auch die Farbbildungsreaktion nicht stören.

Beispiele von Bindemitteln, welche diesen Anforderungen genügen, sind: (I) Synthetische Harze, wie etwa Polyesterharze, Alcydharze, Polyurethanharze, Polystyrenharze, Acrylharze, Epoxyharze, Vinylchloridharze, Vinylchloridpolymerharze, Polyvinyl-Butyral-Harze, Polyvinylalkoholharze, Polyvinyl-Pyrrolidonharze und Maleinanhydrid-Copolymere; (II) Zellosedermivate, wie etwa Methylzellulose, Äthylzellulose, Hydroxyäthylzellulose und Carboxymethylzellulose; (III) natürliche Polymere, wie etwa Stärke, Polysaccharide, Gelatine, Casein und Natrium-Alginat.

Das Bindemittel wird vorzugsweise in einer Menge zwischen 0,5 und 10 % zugegeben, bezogen auf den Feststoffanteil der Drucksubstanz.

e) Lösungsmittel

Die Lösungsmittel sind vorzugsweise solche, welche eine gleichmäßige und stabile Lösung oder Dispersion der oben aufgeführten Reagenzien gewährleisten, insbesondere des Bindemittels. Lösungsmittel, welche diesen Anforderungen genügen, sind nicht-wässrige Lösungsmittel, wie etwa aromatische Kohlenwasserstoffe, aliphatische Kohlenwasserstoffe, Ester und Alkohole; Wasser und Gemische dieser erwänten Stoffe.

Es wird vorzugsweise ein nicht-wässriges Lösungsmittel verwendet, weil damit das nach dem Aufbringen der Drucksubstanz für die Erkennung von Urobilinogen erforderliche Trocknungsstufe bei niedriger Temperatur und für eine lediglich kurze

Zeitspanne durchführbar ist. Wird ein nicht-wässriges Lösungsmittel verwendet, dann ist es auch möglich, eine Veränderung oder Zersetzung der reagierenden Substanz zu verhindern, selbst wenn diese der Umgebungsfeuchtigkeit ausgesetzt ist.

f) Andere Bestandteile

Zusätzlich zu den oben angegebenen Bestandteilen kann auch ein wasserabsorbierendes Pulver zugegeben werden. Wird nämlich wasserabsorbierendes Pulver zugegeben, dann beschleunigt dieses den Kontakt zwischen der zu testenden Körperflüssigkeit und dem Farbvorläufer und beschleunigt außerdem die Farbbildungsreaktion des Farbvorläufers.

Ein Pulver, das bei Berührung mit Wasser zu einer extremen Säure- oder Basenbildung neigt, eignet sich für den erwähnten Zweck nicht, es wird vielmehr ein Pulver vorgezogen, das einen hohen Grad von Neutralität besitzt. Typische Beispiele solcher wasserabsorbierender Pulver sind: Kaolin, synthetischer Quarz, Glas, Zellulose, mikrocrystalline Zellulose, Ionentauscherzellulose, Ionentauscherharz, Kalziumcarbonat, Magnesiumkarbonat und Aluminiumsilicat.

Das wasserabsorbierende Pulver wird vorzugsweise in einer Menge zwischen 30 und 90 % zugegeben, bezogen auf den Feststoffanteil der Drucksubstanz.

Weiterhin kann zusätzlich eine kleine Menge eines Netzmittels zugegeben werden, etwa ein nonionisches Surfactant, ein anionisches Surfactant, ein cationisches Surfactant, ein amphotherisches Surfactant und Polyäthylenglycol. Freilich ist dieser Zusatz zur Drucksubstanz für die Erkennung von Urobilinogen nicht zwingend.

Das Netzmittel dient zur Verbesserung der Dispersion der Reagenzien, beschleunigt somit die Bildung einer homogenen Reaktionsschicht und kann darüberhinaus auch die Benetzbarkeit des Indikationsstoffes verbessern.

Vorzugsweise wird das Netzmittel in einer Menge zwischen 0,5 und 5 % zugegeben, bezogen auf den Feststoffanteil der Drucksubstanz.

(5) Drucksubstanz für die Feststellung von Blut

a) Mechanismus

Befindet sich in einer Körperflüssigkeit, die kein Blut enthalten soll, doch Blut, so reagiert dieses mit organischen Peroxiden, etwa Cumol-Hydroperoxiden, daß sich naszierender Sauerstoff bildet, der seinerseits sofort ein oxidierbares Indikationsmittel, etwa o-Tolidin, oxidiert und damit zur Bildung von Farbe veranlaßt. Die Anwesenheit und die ungefähre Menge von Blut in einer Körperflüssigkeit kann durch den Grad der Färbung ermittelt werden.

b) Oxidierbare Indikationsmittel

Die oxidierbaren Indikationsmittel werden durch Oxidation mittels Sauerstoff zu einer Farbbildung veranlaßt. Bekannte derartige Verbindungen, wie etwa Benzidin und N-Alkyl-Benzidin, können verwendet werden, wobei o-Tolidin bevorzugt wird. Das oxidierbare Indikationsmittel kann in einer Menge von 0,05 bis 10 %, vorzugsweise von 0,6 bis 10 % vorhanden sein, bezogen auf den Feststoffanteil der Druckzusammensetzung.

c) Organische Peroxide

Beispiele für organische Peroxide sind Cumol-Hydroperoxid, 2,5-Dimethylhexan-2,5-Dihydroperoxid, und Diisopropylbenzen-Hydroperoxid, wobei das Cumol-Hydroperoxid bevorzugt ist.

Die organischen Peroxide sind vorzugsweise in einer Menge von 1 bis 50 % vorhanden, bezogen auf den Feststoffanteil der Drucksubstanz.

#### d) Bindemittel

Das Bindemittel darf weder die Bestandteile und den pH-Wert der zu testenden Körperflüssigkeit noch die Reagenzien, insbesondere das oxidierbare Indikationsmittel, beeinflussen, auch darf es die Farbbildungsreaktion nicht behindern.

Beispiele brauchbarer Bindemittel sind: (I) synthetische Harze, wie etwa Polyesterharze, Alkydharze, Polyurethanharze, Polystyrenharze, Acrylharze, Epoxyharze, Vinylchloridharze, Vinylchlorid-Copolymerharze, Polyvinyl-Butyralharze, Polyvinyl-Alkoholharze, Polyvinyl-Pyrrolidonharze und Maleinanhydrid-Copolymere; (II) Zellulosederivate, wie etwa Methylzellulose, Äthylzellulose, Hydroxyäthylzellulose und Carboxymethylzellulose; (III) natürliche Polymere, wie etwa Stärke, Polysaccharide, Gelatine, Casein und Natriumalginat.

Das Bindemittel wird vorzugsweise in einer Menge zwischen 0,1 und 20 %, vorzugsweise 0,5 bis 10 % zugegeben, bezogen auf den Feststoffanteil der Drucksubstanz.

#### e) Lösungsmittel

Als Lösungsmittel werden vorzugsweise solche verwendet, die eine gleichmäßige und stabile Lösung oder Dispersion der oben aufgeführten Reagenzien gewährleisten, insbesondere des Bindemittels.

Lösungsmittel, welche diesen Anforderungen genügen, sind nicht-wässrige Lösungsmittel, wie etwa aromatische Kohlenwasserstoffe, aliphatische Kohlenwasserstoffe, Ester und Alkohole; Wasser und Gemische davon.

Es wird deshalb ein nicht-wässriges Lösungsmittel bevorzugt, weil damit eine kurzfristige Trocknungsstufe mit niedriger Temperatur nach dem Aufbringen der Drucksubstanz für die Erkennung von Blut auf die Unterlage durchgeführt werden kann. Wird ein nicht-wässriges Lösungsmittel verwendet, dann ist es auch möglich, eine Veränderung oder Zersetzung der reagierenden Substanz, wenn diese der Umgebungsfeuchtigkeit ausgesetzt wird, zu verhindern.

f) Andere Bestandteile

Zusätzlich zu den oben aufgeführten Bestandteilen kann auch ein wasserabsorbierendes Pulver zugegeben werden. Das wasserabsorbierende Pulver beschleunigt den Kontakt zwischen der zu testenden Körperflüssigkeit und dem oxidierbaren Indikationsmittel und beschleunigt außerdem dessen Farbreaktion.

Ein Pulver, das bei Kontakt mit Wasser eine starke Säure-oder Basenbildung zeigt, eignet sich nicht für den vorliegenden Zweck, wohingegen ein Pulver mit einem hohen Grad an Neutralität bzw. weißer Farbe bevorzugt wird.

Typische Beispiele geeigneter wasserabsorbierender Pulver sind: Kaolin, synthetischer Quarz, Glas, Zellulose, mikrocrySTALLINE Zellulose, Ionentauscherzellulose, Ionentauscherharz, Kalziumkarbonat, Magnesiumkarbonat und Aluminiumsilikat.

Vorzugsweise wird das wasserabsorbierende Pulver in einer Menge zwischen 30 und 90 % zugegeben, bezogen auf den Feststoffanteil der Drucksubstanz.

Weiterhin kann eine kleine Menge an Netzmittel zugegeben werden, etwa ein nonionisches Surfactant, ein anionisches Surfactant, ein cationisches Surfactant, ein amphoterisches Surfactant und Polyäthylenglycol. Freilich ist dieses Netzmittel nicht zwingend für die Drucksubstanz zum Erkennen von Blut.

Das Netzmittel dient zur Verbesserung der Dispersion der Reagenzien, beschleunigt somit die Bildung einer homogenen Reaktionsschicht, und verbessert die Benetzbarkeit des Indikationsmaterials. Vorzugsweise wird das Netzmittel in einer Menge zwischen 0,5 und 5 % zugegeben, bezogen auf den Feststoffanteil der Drucksubstanz.

Weiterhin kann auch ein Hintergrund-Färbemittel, etwa Öl-Gelb, zugegeben werden, um so die Tönung der sich durch das Indikationsmittel ergebenden Farbe leichter unterscheidbar zu machen.

Zur Bildung verschiedener Feststellungsbereiche auf einer Unterlage können verschiedene der oben angegebenen Drucksubstanzen auf die Unterlage aufgebracht werden. Auf diese Weise wird dann ein erfindungsgemäßer Indikator erhalten. Als Aufbringungsverfahren eignen sich für den vorliegenden Zweck verschiedene Druckverfahren und Beschichtungsverfahren, etwa Beschichtung durch Walzen, Sprühbeschichtung, Tauchbeschichtung, Feststoffaufbringung. Vorzugsweise ist die Menge an aufzubringender Drucksubstanz vergleichsweise groß, wobei die Aufbringungsmenge konstant sein soll; vorzugsweise wird deshalb die Drucksubstanz auf die Unterlage durch Siebdruck, Intagliodruck, Tiefdruck und dergleichen aufgebracht. Wenn auch die Menge an aufzubringender Drucksubstanz von der Art der Drucksubstanz abhängt, so kann doch ganz allgemein gesagt werden, daß die Menge zwischen 2 und 150 Gramm (Trockenbasis) je Quadratmeter liegt.

Vorzugsweise soll die Unterlage weder mit den Bestandteilen der Drucksubstanz reagieren noch die Farbbildung durch die Drucksubstanz beeinträchtigen. Typische Beispiele geeigneter Unterlagen sind Papier, synthetisches Papier, ungewebte Stoffe, Filmschichten aus synthetischem Harz und Lamine aus Papier und synthetischem Harz. Typische Beispiele für Materialien, aus welchen die Unterlage hergestellt werden kann, sind Kunststoffschichten, wie etwa Polyäthylen-Tetraphthalat, Polystyren und

Polyvinylchlorid; für ungewebte Stoffe eignen sich Fasern aus Polyester, Polypropylen und Nylon; als Papiere eignen sich Filterpapiere, Kunstpapiere und Beschichtungspapiere.

Die erfindungsgemäßen Indikatoren, die durch Bildung mehrerer Feststellungsbereiche auf einer Unterlage entstehen, können die Form von Streifen, Rollen, Bändern, Stäbchen und dergleichen haben. So zeigt beispielsweise Fig. 1 eine Unterlage 2 für einen streifenförmigen Indikator 1, wobei die Feststellungsbereiche mit 3, 3' und 3'' bezeichnet sind.

Handelt es sich bei den Feststellungsbereichen 3, 3' und 3'' beispielsweise um einen Feststellungsbereich für Glykose, einen Feststellungsbereich für Protein und einen Feststellungsbereich für den pH-Wert, dann ist es möglich, die drei Tests gleichzeitig durchzuführen. Die Anzahl an Feststellungsbereichen hängt von dem Verwendungszweck des Indikators ab. Alternativ können aber auch die Unterlagen selbst in der Form von Behältern ausgebildet sein, in denen die zu testende Körperflüssigkeit gesammelt wird; die Unterlagen können also die Form von Bechern, Probetuben, Tropfpipetten, Taschen, Schälchen oder Küvetten haben, wobei sich dann an geeigneten Stellen die Feststellungsbereiche befinden.

Fig. 2 zeigt eine Ausführungsform eines Indikators mit behälterartiger Unterlage, wobei erfindungsgemäße Feststellungsbereiche vorgesehen sind. Der Behälter 4 besteht aus einer taschenartigen Unterlage aus gasundurchlässigem Blattmaterial. Das Innere der Tasche wird durch Verschweißen derjenigen Bereiche abgedichtet, die in Fig. 2 durch diagonale Linien kenntlich gemacht sind. Um das Innere der Tasche zu zeigen, ist ein Teil der Unterlage weggeschnitten, wie dies durch die Linie 5 angedeutet ist. Die innere Oberfläche der Rückwand 6 ist mit Feststellungsbereichen 7 versehen. Bei einer Ausführungsform der



Erfindung ist die innere Oberfläche der abgedichteten, aus gasdichten Folien bestehenden Tasche also mit Feststellungsbereichen versehen. Um das Öffnen der Tasche zu erleichtern können gemäß Fig. 2 Ausschnitte in V-Form 8 vorgesehen sein. Es ist aber auch möglich, etwa der halben Dicke der Folien entsprechende Einkerbungen vorzusehen. Es ist dann möglich, die Indikatortasche ohne die Erfordernis von Werkzeugen zu öffnen. Nach dem Öffnen der Tasche wird in diese die zu testende Körperflüssigkeit, also beispielsweise Urin, eingefüllt. Dabei wird der Urin mit den Feststellungsbereichen 7 in Berührung kommen und diese färben sich, wobei dann die entstandene Farbe mit einer vorab hergestellten Standardfarbe verglichen und identifiziert wird.

Fig. 3 zeigt eine behälterartige Unterlage 9, die selbsttragend ist, weil das untere Ende 10 die Form eines kreisscheibenähnlichen Bodens hat, wobei dieser Behälter durch Blasen oder durch Zusammendrücken oder Aufspreizen mit den Fingern aufgestellt wird, worauf die zu untersuchende Körperflüssigkeit eingegossen werden kann. Die Tasche von Fig. 3 kann nach dem Einfüllen der Flüssigkeit auf eine ebene Fläche gestellt werden, was mit der Tasche von Fig. 2 nicht möglich ist. In manchen Fällen kann es auch zweckmäßig sein, nach dem Einfüllen von Körperflüssigkeit in die Unterlage-Tasche nach den Fig. 2 oder 3 in diese noch einen Unterlagestreifen gemäß Fig. 1 zu stecken, etwa in dem Fall, daß noch Tests vorgenommen werden sollen, welche mit den Feststellungsbereichen der Taschen nicht möglich sind, jedoch mit denen des Streifens.

Während die Unterlage-Taschen nach den Fig. 2 und 3 so verwendet werden können, wie sie dargestellt sind, ist es auch möglich, vorab Standardfarben entsprechend den verschiedenen möglichen Konzentrationen der zu ermittelnden Stoffe an geeigneten Stellen der Außenoberflächen der Taschen anzubringen. Für die Untersuchung von Urin wird zunächst der Urin in die Taschen eingebracht, so daß sich die Feststellungsbereiche färben.

Die Taschen werden dann wieder entleert und gefaltet. Die sich ergebende Farbe der Feststellungsbereiche wird mit den oben erwähnten Standardfarben verglichen. Wenn die Standardfarben an geeigneten Stellen der Taschen angebracht sind, dann können die angefärbten Feststellungsbereiche leicht mit den Standardfarben verglichen werden. Die Zahl der Standardfarben hängt von den jeweils zu ermittelnden Substanzen und den möglichen Konzentrationen derselben ab.

Es ist notwendig, daß die taschen- bzw. behälterartigen Unterlagen aus gasundurchlässigem Material bestehen. Bevorzugt sind biegsame Materialien. Als Materialien für die Unterlagen eignen sich Schichten oder Filme aus reinem Zellophan, Polyäthylen-Terephthalat, Nylon, Polypropylen, Polyäthylen und Polyvinylidenchlorid; auch eignen sich zusammengesetzte Schichten aus diesen Filmen und andere Filmschichten oder Papierschichten; ferner eignen sich zusammengesetzte Schichten, die auch Aluminiumfolien enthalten. Typische Beispiele für zusammengesetzte Schichten sind Lamine, bestehend aus Schichten aus reinem Zellophan und Polyäthylen, Polyvinyliden-Beschichtung, reinem Zellophan und Polyäthylen, Polyäthylen-Terephthalat und Polyäthylen, Polycarbonat und Polyäthylen, orientiertes Polypropylen, Polyäthylen, reines Zellophan und Polyäthylen, Polyvinylidenchlorid und Polyäthylen-Terephthalat sowie Polyäthylen, nicht-plastifiziertes Polyvinylchlorid und Polyäthylen, orientiertes Polypropylen, Polyvinylalkohol und Polyäthylen, Polypropylen, Polyäthylen und Polyvinylchlorid, Nylon und Polyäthylen, reines Zellophan, Polyäthylen, Aluminium und Polyäthylen, Nylon, Polyäthylen, Aluminium und Polyäthylen.

Wenn die Feststellungsbereiche der behälterartigen Indikatoren im Behälterinneren eingeschlossen sind, dann ist es nicht erforderlich, ein gesondertes Feststellungspapier für die Urinanalyse vorzusehen. Die Lebensdauer der in

den Feststellungsbereichen befindlichen Reagenzien ist lang und das Volumen der behälterartigen Indikatoren ist klein, so daß damit während der Lagerung Platz gespart wird.

Wird gemäß Fig. 1 der Indikator mit einer Vielzahl von auf unterschiedliche Substanzen ansprechende Feststellungsbereiche versehen und in eine Körperflüssigkeit, beispielsweise Urin, eingetaucht, dann werden die analytischen Reagenzien der Feststellungsbereiche durch die Körperflüssigkeit angelöst, wenn auch im allgemeinen nur zu einem geringen Betrag. Die gelösten analytischen Reagenzien verunreinigen somit andere Feststellungsbereiche. Diese Verunreinigung beeinträchtigt die Farbreaktion und es können fehlerhafte Farbabweichungen auftreten.

Mit der Erfindung wird nun auch ein Indikator geschaffen, bei dem dieser Nachteil bei der Verwedung von streifenförmigen oder stäbchenförmigen Indikatoren mit einer Mehrzahl von auf unterschiedliche Substanzen angesprechenden Feststellungsbereichen, also die erwähnten Verunreinigungen, vermieden werden, ohne daß dabei irgendwelche Probleme bei der Aufbringung der Drucksubstanz oder der Bildung der Bereiche auftreten. Dabei wird außerdem vermieden, daß Tröpfchen der Körperflüssigkeit an der Oberfläche der Feststellungsbereiche hängenbleiben, wenn die in die Körperflüssigkeit eingetauchten Indikatoren wieder aus dieser entnommen werden. Es werden zu diesem Zweck wasserspeichernde Bereiche am Umfang der Feststellungsbereiche vorgesehen.

Fig. 4 zeigt eine typische Ausführungsform eines derartigen Indikators. Ein Streifenindikator 11 weist Feststellungsbereiche 13, 14 und 15 auf einer Unterlage 12 auf. Der Indikator besitzt nun ferner wasserspeichernde Bereiche 16 zwischen den Feststellungsbereichen 13 und 14, 14 und 15 sowie auf der linken Seite des Feststellungsbereichs 13 und der rechten Seite des Feststellungsbereichs 15.

Der wasserspeichernde Bereich 16 verhindert zum einen, daß sich das in der zu testenden Körperflüssigkeit gelöste analytische Reagenz von dem Feststellungsbereich, aus welchem es stammt, zu einem benachbarten Feststellungsbereich gelangen kann; zum anderen verhindert der Speicherbereich 16, daß zu testende Körperflüssigkeit an den Feststellungsbereichen in Form von Tropfen haften bleiben kann.

Die wasserspeichernden Bereiche 16 werden beispielsweise aus Materialien hergestellt, die sehr wasseranziehend sind und durch die zu testende Körperflüssigkeit gut benetzbar sind, aus Materialien mit ausgezeichneten Wasser-Speichereigenschaften und dergleichen.

Beispiele von sehr hydrophilen Materialien sind wasserlösliche oder in Wasser quellende Harze, etwa Carboxymethyl-Zellulose oder deren Kreuzbindungsprodukte, Methylzellulose, Stärkeester, Natriumalginat, Polyacrylamid, Polyäthylenoxid, Polyvinylalkohol und Polyvinyl-Pyrrolidon bzw. Gemische aus zumindest zwei der erwähnten Harze; außerdem können anorganische Füllstoffe enthalten sein, wie etwa Quarz, Aluminium und Kalziumcarbonat, dispergiert in einem Bindemittel in einer Menge zwischen 5 und 60 %, vorzugsweise zwischen 10 und 30 %.

Beispiele von Materialien mit hoher Wasserabsorptionsfähigkeit sind (1) Schäume mit offenen Poren und (2) mikrokristalline Zellulose, die in einem Bindemittel dispergiert ist. Beispiele für die beschriebenen Bindemittel sind die folgenden: Zellulosederivate, wie etwa Äthylzellulose, Äthylhydroxyäthylzellulose, Zelluloseacetat-Propyolat, Nitrozellulose, Zelluloseacetat; Styrenharze und Styren-Copolymer-Harze, wie etwa Polystyren, Poly- $\alpha$ -Methylen; Acryl- oder Methacryl-Homopolymerharze oder -Copolymerharze, wie etwa Polymethylmethacrylat, Polyäthylmethacrylat; Rosin, Rosinesterharze, wie etwa mit Rosin modifiziertes Maleinsäureharz, mit Rosin modifiziertes Phenolharz;

Polyvinylacetatharz, Cumaronharz, Vinyltoluenharz, Vinylchloridharz, Polyesterharz, Polyurethanharz, Butyrenharz, Polyamidharz, Vinylchlorid-Vinylacetat-Copolymerharz, Polyvinylidenchloridharz, Melaminharz und Siliconharz.

Werden solche musterartigen Bereiche am Umfang der Feststellungsbereiche gebildet, so wird die Verunreinigung durch den jeweiligen Nachbar-Feststellungsbereich während der Tests nicht auftreten und es bleiben auch keine Tropfen von Körperflüssigkeit an den Feststellungsbereichen zurück. Demgemäß tritt auch keine Farbabschattung auf und die Farbermittlung kann deshalb sehr exakt durchgeführt werden.

Die Unterlage des Indikatorstreifens von Fig. 2 kann aus nicht-absorbierenden Materialien, also aus einer Vielzahl verschiedener Kunststoffschichten, hergestellt werden, wohingegen die darauf aufgetragenen wasserspeichernden Bereiche aus hochabsorbierendem Material bestehen, etwa einem wasserspeichernden Polymer mit einer Absorptionsfähigkeit an Rein-Wasser, die zumindest dem Zehnfachen des Eigengewichts entspricht. Die absorbierenden Feststellungsbereiche 13, 14 und 15 und die wasserspeichernden Bereiche 16 sind in bestimmten Abständen zueinander vorgesehen, wobei sich dann dazwischen nicht-absorbierende Materialbereiche befinden. Das zu testende Körperfluid, also beispielsweise Urin, das mit dem Streifenindikator in Berührung steht, berührt also auch die Bereiche zwischen den Feststellungsbereichen und den wasserspeichernden Bereichen, so daß die Lösung von analytischen Reagenzien aus den Feststellungsbereichen wirksam vermieden werden kann.

Befindet sich zwischen dem Feststellungsbereich und dem wasserspeichernden Bereich kein nicht-absorbierendes Material, dann erfolgt ein Übergang von Reaktionsstoffen zwischen dem Feststellungsbereich und dem speichernden Bereich nach

Eintauchen des Indikators in die Körperflüssigkeit, mit der Gefahr einer Verunreinigung. Befindet sich jedoch andererseits auf beiden Seiten eines Feststellungsbereichs nur nicht-absorbierende Materialbereiche, sind also keine wasserspeichernden Bereiche vorhanden, dann ist die Absorption von Körperflüssigkeit in den Feststellungsbereichen vermindert. Dies beeinflusst die Farbbildung. Bemerkbar ist dieser Effekt insbesondere bei einem Glukose-Feststellungsbereich.

Eine Drucksubstanz, aus der die wasserspeichernden Bereiche hoher Wasser-Absorptionsfähigkeit hergestellt sind, beinhalten ein absorbierendes Pulver, wie etwa Zellulose, Stärke und stark wasserabsorbierende Gele; hydrophile oder hydrophobe Harze; ein Bindemittel; Additive, wie anorganische Füllstoffe; Lösungsmittel. Die hoch absorbierenden Gele für den hier interessierenden Zweck sind PVA, Acrylat, Acrylonitril oder Pfropf-Copolymere mit Kreuzbindungen auf der Grundlage von Stärke. Beispiele für solche stark wasserabsorbierenden Gele werden auf dem Markt gehandelt unter den Namen Sumika Gel SP520 mit einer Absorptionskapazität von 600 (PVA-Acrylate-Block-Copolymer von Sumitomo Kagaku K.K., Japan), Sunwet IM-1000 mit einer Absorptionskapazität von 1000 (Acrylat-Pfropfstärke von Sanyo Kasei K.K., Japan) und KI Gel (Reaktionsprodukt aus PVA und zyklischem Säureanhydrid).

Bei den verschiedenen Indikatoren kann jeder der Feststellungsbereiche dadurch gebildet werden, daß eine Schicht aus allen Bestandteilen jeder Drucksubstanz auf die Unterlage aufgebracht wird. Im Fall einer Drucksubstanz zur Feststellung von Glukose ist es jedoch beispielsweise vorteilhaft, mehrere Schichten, etwa zwei oder drei Schichten, aufzubringen, um die einzelnen Bestandteile unterzubringen. Möglich ist beispielsweise eine oberste Schicht aus einem Saccharide oxidierenden Enzym (A), eine mittlere Schicht aus Peroxidase (B) und eine unterste Schicht aus einem oxidierbaren Indikationsstoff (C), wobei diese drei Schichten auf die Unterlage aufgebracht

sind. Es kann aber auch die oberste Schicht aus Saccharide oxidierendem Enzym (A) und Peroxidase (B) bestehen und eine untere Schicht aus oxidierbarem Indikationsstoff (C) gebildet werden. Auch kann die obere Schicht die Bestandteile "A" und "C" und die untere Schicht den Bestandteil "B" enthalten. Beinhaltet das Indikationsmaterial Bestandteile " $C_1$  und  $C_2$ ", dann kann die obere Schicht die Bestandteile "A" und " $C_1$ " und die untere Schicht die Bestandteile "B" und " $C_2$ " enthalten. Wenn eine Mehrzahl von Schichten mit den beschriebenen Komponenten A, B und C gebildet wird, dann kann die sich durch die Einwirkung der Körperflüssigkeit bildende Farbe für eine sehr lange Zeit aufrechterhalten werden.

Wird ein erfindungsgemäßer Indikator dadurch hergestellt, daß verschiedene Reagenzstoffe auf eine Unterlage aufgebracht werden, welche die Form eines Streifens, einer Rolle, eines Bandes, eines Stäbchens oder dergleichen aufweist, und wird dann der fertiggestellte Indikator für lange Zeit der Luftatmosphäre ausgesetzt, so kann dies die Funktionstüchtigkeit der analytischen Reagenzien beeinträchtigen, und zwar infolge der Wirkung von Feuchtigkeit oder Kohlenstoffdioxid der Luft. Exakte Testergebnisse können dann nicht mehr erhalten werden. Wenn beispielsweise Patienten eine Analyse einer Körperflüssigkeit, beispielsweise Urin, zu Hause durchführen, dann besteht die Gefahr, daß ein Teil der verwendeten Indikatorstreifen bzw. deren analytische Reagenzien bereits eine verringerte Funktionstüchtigkeit besitzen.

Um die erwähnten Nachteile zu vermeiden, wird mit der Erfindung ein Verpackungsbehälter für Indikatorstreifen geschaffen, in welchem die Indikatorstreifen abgedichtet und verpackt sind, und zwar mittels eines Verpackungsmaterials, das gasdicht ist. Durch die Verwendung eines solchen Verpackungsbehälters wird die Lebensdauer der Indikatorstreifen wesentlich verlängert und es können für lange Zeit exakte Analyseergebnisse erwartet werden.

Nachfolgend soll nun ein Verpackungsbehälter für Indikatorstreifen nach der Erfindung anhand der Figuren 5 und 6 erläutert werden.

Der Verpackungsbehälter für Indikatorstreifen ist in Fig. 5 mit 21 bezeichnet. Er hat einen solchen Aufbau, daß ein einzelner Indikatorstreifen 23 mit Bereichen 22 für eine Urin-Analyse durch Verpackungsmaterial 24 abgedichtet und abgeschlossen ist; das Verpackungsmaterial 24 ist dabei gasdicht. Die mit 25 bezeichneten Bereiche sind durch Hitze miteinander verschweißte Bereiche, welche um den Umfang des Verpackungsbehälters 21 herum verlaufen. Ein V-förmig eingekerbter Bereich 26 in dem Schweißbereich stellt eine Reißstelle zum leichten Öffnen des Verpackungsbehälters 21 dar.

Eine andere Ausführungsform eines Verpackungsbehälters 27 ist in Fig. 6 dargestellt. Der Verpackungsbehälter 27 hat einen derartigen Aufbau, daß eine Mehrzahl von Verpackungsbehältern 21' gleicher Gestalt wie der Behälter 21 von Fig. 5 miteinander verbunden sind. Die benachbarten Verpackungsbehälter 21', 21' sind durch Perforationslinien 28, die sich in den Schweißnähten befinden, miteinander verbunden. Der Verpackungsbehälter 27 ist also so ausgebildet, daß er leicht in einzelne Verpackungsbehälter 21', 21', 21', 21' und 21' aufgeteilt werden kann.

Wenn man den Einzel-Verpackungsbehälter von Fig. 5 bzw. von Fig. 6 verwendet, wobei ein einziger Streifenindikator im gasdichten Verpackungsmaterial verpackt ist, dann wird nur der eine, für die Urinanalyse erforderliche Indikatorstreifen mit der Außenatmosphäre in Berührung gebracht, und zwar unmittelbar vor seiner Verwendung. Demgemäß wird das Indikationsmaterial keine solchen Nachteile aufweisen, wie sie vorher beschrieben worden sind, d.h. die Urinanalyse wird nicht mit Hilfe von analytischen Reagenzien durchgeführt, deren Funktionstüchtigkeit infolge von Feuchtigkeit und Kohlenstoffdioxid der Luft bereits vermindert ist.



Nachfolgend werden nun einige Ausführungsbeispiele der Erfindung angegeben, wobei diese Beispiele selbstverständlich nicht einschränkend sind.

### Beispiel 1

Eine Drucksubstanz zum Feststellen von Glukose wurde dadurch hergestellt, daß die nachfolgend erwähnten Bestandteile in einem Mischer fein verteilt und dispergiert wurden.

#### Gewichtsteile:

Glukose-Oxidase (Toyo-bo K.K., Japan; Grade II)	0,50
Peroxidase (Toyo-bo K.K., Japan; Grade III)	0,10
p-Tolidin	2,0
Butanolester aus Isobutylen/ Malein-Anhydrid-Copolymer (Kurare Isoprene Chemical, Japan, Isoban '10)	2,5
DL- $\alpha$ -Tocopherol	0,1
Polyoxyethylensorbitan-Monooleat (Kao Sekken K.K., Japan, Tween 20)	1,2
Mikrocrystalline Zellulose (Asahi Kasei Kogyo K.K., Japan, Abicel SF)	30
n-Butanol	47
Lösungsmittel: Gelb 6	0,05
Zitronensäure	3,2
Natriumcitrat	12,0

Diese Bestandteile wurden, wie erwähnt, ausreichend fein verteilt und dispergiert, und zwar in einem Mix-

gerät, worauf die Substanz auf eine weiße Polysterenfolie einer Dicke von 250  $\mu\text{m}$  durch Siebdruck aufgebracht wurde, womit ein Tetragon einer Seitenlänge von 5mm entstand. Die Siebplatte wies 100 Mesh auf und die Summe der Dicken des Resists und des Siebgewebes betrug 130 $\mu\text{m}$ .

Das sich ergebende Druckobjekt wurde 30 Minuten lang bei einer Temperatur von 60°C getrocknet und zur Erzeugung eines Indikators zur Feststellung von Glukose in Streifen zerschnitten.

Der sich ergebende Indikator wurde dann schnell in Urin bekannter Glukosekonzentration eingetaucht, wobei sich schnell eine bestimmte Farbe bildete. Dieser Indikator besaß eine hohe Empfindlichkeit und ermöglichte auch die Messung der Glukosemenge im Bereich zwischen 20 mg pro Deziliter bis 1000 mg pro Deziliter. Die Farbtönung nach dem Eintauchen blieb für eine sehr lange Zeitspanne extrem stabil. Die Farbtönung wurde 30 Minuten nach dem Eintauchen bestimmt und die erhaltenen Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1

Konzentration der Glukose im Urin (Milligramm pro Deziliter)	Färbung	
	Farbton	Helligkeit/Sättigung
0	10 YR	8/10
20	2,5 GY	6/6
50	10 GY	5/8
100	10 GY	4/6
250	10 G	4/8
500	10 G	3/6

Die Tönung ist gemäß der Standard-Tönung von JIS Z 87 21 angegeben.

Wenn eine Probe, der bis zu 250 Milligramm pro Deziliter Ascorbinsäure zugegeben wurde, verwendet wurde, dann wurden ähnliche Ergebnisse erzielt. Daraus ergibt sich, daß die Färbung nicht wesentlich dadurch beeinflusst wird, wenn in der Körperflüssigkeit ein Reduktionsmittel vorhanden ist.

#### Beispiel 2

Auf die gleiche Weise wie bei Beispiel 1 wurde eine Drucksubstanz zur Feststellung von Glukose hergestellt, jedoch mit den nachfolgenden Bestandteilen:

	<u>Gewichtsteile</u>
Glukose-Oxidase (Toyo-bo K.K., Japan; Grade II)	0,50
Peroxidase (Toyo-bo K.K., Japan; Grade III)	0,10
o-Tolidin	2,0
Butanolester aus Isobutylen/ Malein-Anhydrid-Copolymer (Kurare Isoprene Chemical, Japan, Isoban #10)	2,5
Glycerolstearatester (Kao Sekken K.K., Japan, Excel T-95)	1,5
Polyoxyäthylensorbitan- Monooleat (Kao Sekken K.K., Japan, Tween 20)	1,2
Mikrocrystalline Zellulose (Asahi Kasei Kogyo K.K., Japan, Abicel SF)	30

	<u>Gewichtsteile</u>
n-Butanol	47
Lösungsmittel	0,05
Zitronensäure	3,2
Natrium	12,0

Der Indikator zur Bestimmung von Glukose wurde in derselben Weise wie beim Beispiel 1 hergestellt, jedoch unter Verwendung der obigen Drucksubstanz.

#### Vergleichsbeispiel 1 (Effekt von Glycerolester)

Ein Indikator zur Feststellung von Glukose wurde auf dieselbe Weise wie beim Beispiel 2 hergestellt, jedoch mit der Ausnahme, daß kein Glycerolstearatester der Drucksubstanz hinzugefügt wurde. Bezüglich der Konzentration der Glukose wurden Farbergebnisse erhalten, die gleich denjenigen des Beispiels 2 waren. Wurde jedoch der Indikator zwischen mehreren Stunden und mehreren Tagen der Atmosphärenluft ausgesetzt, dann zeigte sich beim Indikator nach Vergleichsbeispiel 1 eine Entfärbung der Farbbereiche. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2

	<u>Zeitdauer der Einwirkung von Luft</u>			
	0 - 1 Stunde	3 Stunden	2 Tage	10 Tage
Beispiel Nr.2	gelb	gelb	gelb	leicht gelblich braun
Vergl. Bei- spiel Nr.1	gelb	gelblich grün	braun	dunkel- braun

Selbst wenn die Indikatoren der Beispiele 1 und 2 sehr lange im abgeschlossenen Zustand in einer Flasche aufbewahrt wurden, in welcher sich ein Entfeuchtungsmittel befand, ergab sich keine Zersetzung, vielmehr blieben die Indikatoren stabil.

### Beispiel 3

Eine Drucksubstanz zum Feststellen von Glukose wurde mit ähnlichen Bestandteilen wie die Substanz von Beispiel 1 hergestellt, mit der Ausnahme, daß das o-Tolidin durch Guaiacumharz ersetzt und kein Lösungsmittel "Yellow 6" verwendet wurde. Diese Drucksubstanz wurde auf eine weiße Polysterenplatte aufgebracht, um so streifenförmige Indikatoren für die Ermittlung von Glukose herzustellen. Wurde dieser Indikator schnell in Urin einer bekannten Konzentration an Glukose eingetaucht, dann ergab sich bald eine Farbtönung. Die Farbtönung war nach dem Eintauchen sehr stabil. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3

Konzentration der Glukose im Urin (Milligramm pro Deciliter)	Färbung	
	Farbton	Helligkeit/ Sättigung
0	10 Y	9/2
20	5 GY	8/2
50	10 G	7/2
100	7,5 BG	6/6
250	5 B	4/6
500	10 B	3/6

51

- 52 -

## Beispiel 4

Eine Drucksubstanz zur Ermittlung von Glukose wurde durch Feinverteilen und Dispergieren in einem Mixgerät der nachfolgenden Bestandteile hergestellt:

	<u>Gewichtsteile</u>
Glukose-Oxidase (Toyo-bo K.K., Japan; Grade II)	0,5
Peroxidase (Toyo-bo K.K., Japan; Grade III)	0,1
4-Aminoantipyrin	2,0
Natrium 1-Naphthol-3, 6-Disulfonat	2,0
Butanolester aus Isobutylen/Malein-Anhydrid-Copolymer	2,5
DL- $\alpha$ -Tocopherol	0,1
Polyoxyethylensorbitan-Monooleat (Kao Sekken K.K., Japan, Tween 20)	1,2
Mikrocrystalline Zellulose (Asahi Kasei Kogyo K.K., Japan, Abicel SF)	30
n-Butanol	45
Lösungsmittel Yellow 6	0,05
Zitronensäure	3,2
Natrium	12,0

Die Drucksubstanz wurde auf eine weiße Polysterenplatte einer Dicke von 250  $\mu$ m durch Siebdruck aufgebracht, wobei ein Tetragon mit einer Seitenlänge von 5 Millimetern entstand. Es wurde eine Siebplatte mit 100 Mesh verwendet und die Summe der

Dicken des Resists und des Siebgewebes betrug 130µm.

Das sich ergebende Druckobjekt wurde 30 Minuten lang bei einer Temperatur von 65°C getrocknet und dann in Streifen geschnitten, womit Indikatoren zur Bestimmung von Glukose entstanden.

#### Beispiel 5

Es wurde eine Drucksubstanz zur Feststellung von Eiweiß durch Feinverteilen und Dispergieren der nachfolgend aufgeführten Bestandteile in einem Mixgerät hergestellt:

	<u>Gewichtsteile</u>
Tetrabromophenol Blau	0,05
Zitronensäure	8,6
Natrium	3,7
Carboxymethyl-Jonentausher (Whatman; CM-32)	13,5
Alkoholester aus Isobutylen/ Maleinanhydrid-Copolymer-Harz	2,0
Sorbitanmonooleat (Sekken K.K., Japan, Leodol SP-L10)	1,1
Mikrocrystalline Zellulose (Asahi Kasei Kogyo K.K., Japan, Abicel SF)	25
Butylcellosolv	46

Die beschriebene Zusammensetzung wurde ausreichend fein verteilt und dispergiert, und zwar in einem Mixgerät, und wurde dann auf eine weiße Polysterenplatte einer Dicke von 250µm durch Siebdruck aufgebracht, womit ein Tetragon einer Seitenlänge von 5 Millimetern entstand. Die verwendete

Siebplatte besaß 100 Mesh und die Summe der Dicken von Resist und Siebgewebe betrug 160µm. Das sich ergebende Druckobjekt wurde 40 Minuten lang bei einer Temperatur von 65°C getrocknet und dann in Indikatorstreifen zum Feststellen von Eiweiß zerschnitten. Wurden die sich ergebenden Indikatorstreifen schnell in Urin bekannter Eiweißkonzentration eingetaucht, dann wurde im wesentlichen gleichzeitig mit dem Eintauchen eine Färbung zwischen leicht gelblichem grün bis blau erzielt, je nach der entsprechenden Konzentration des Eiweißes, die zwischen 5 Milligramm pro Deziliter und 2000 Milligramm pro Deziliter lag. Bei Verwendung einer eiweißfreien Lösung blieb der Indikator gelb. Die sich nach dem Eintauchen ergebende Färbung blieb für eine lange Zeit sehr stabil.

#### Vergleichsbeispiel 2 (Effekt des Ionentauschers)

Auf die gleiche Weise wie beim Beispiel 5 wurde ein Indikator für die Feststellung von Eiweiß hergestellt, mit der einen Ausnahme, daß kein Carboxymethyl-Jonentauscher hinzugegeben, dafür aber die mikrocrystalline Zellulose erhöht wurde.

#### Vergleichsbeispiel 3 (Effekt des Ionentauschers)

Es wurde eine Drucksubstanz zur Feststellung von Eiweiß auf dieselbe Weise wie beim Beispiel 5 hergestellt, jedoch auf der Grundlage folgender Bestandteile:

##### Gewichtsteile:

Tetrabromophenol Blau	0,07
Zitronensäure	8,6
Natrium	3,7



Gewichtsteile:

Vinyl-Acetat-Resin (Sekisui Kagaku K.K., Japan, Esneal C-3)	5,5
Sorbitanmonooleat	1,2
Mikrocrystalline Zellulose	38
Lösungsmittelgemisch aus Ethyl-alkohol mit Methylethylketon in einem Verhältnis von 3:7	43

Der auf diesen Bestandteilen aufgebaute Indikator zur Feststellung von Eiweiß wurde in derselben Weise hergestellt wie beim Beispiel 5.

Die Empfindlichkeit der Eiweißfeststellung und die für die Farbbildung erforderliche Zeit wurde für die Indikatoren nach Beispiel 5 und den Vergleichsbeispielen 2 und 3 bestimmt und die Ergebnisse wurden dann in der folgenden Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4

	Empfindlichkeit (Eiweiß im Urin)	Zeit für Farbbildung nach Eintauchen
Beispiel 5	5 - 10 Milligramm pro Deciliter	sofort
Vergleichs- beispiel 2	über 30 Milligramm pro Deciliter	sofort
Vergleichs- beispiel 3	über 30 Milligramm pro Deciliter	30 Sekunden

## Beispiel 6

Es wurde eine Drucksubstanz für die pH-Wert-Bestimmung mit folgenden Bestandteilen hergestellt:

Gewichtsteile:

Natriumsalz von Methyl- rot	0,01
Bromothymolblau	0,13
Hydroxyethylzellulose (G.A.F., K-90)	4
Vinylbutyralharz (Dai Nippon Ink. K.K., Japan, Pandex T-5670)	0,5
Alkylbenzyltrimethyl-Ammonium- Chlorid (Kao Sekken K.K., Japan, Sanizol)	0,14
Mikrocrystalline Zellulose (Asahi Kasei Kogyo K.K., Japan, Abicel SF)	36
Ethylzellosov	60

Die beschriebenen Bestandteile wurden in einem Mixgerät ausreichend fein verteilt und dispergiert und dann wurde die Substanz auf eine weiße Polystyrenplatte einer Dicke von 250µm mittels Siebdruck aufgebracht, womit ein Tetragon einer Seitenlänge von 5 Millimeter entstand. Die verwendete Siebplatte wies 100 Mesh auf und die Summe der Dicke von Resist und Sieb- gewebe betrug 130µm.

Der sich ergebende Druckgegenstand wurde 30 Minuten lang bei einer Temperatur von 65°C getrocknet und dann in Streifen geschnitten, womit Indikatoren für die Bestimmung des pH-Werts entstanden.

Die sich ergebenden Streifen wurden in einer Lösung mit bekanntem pH-Wert getestet. Die mit verschiedenen Wasserstoionenkonzentrationen beobachteten Farben waren die folgenden:

pH 5	orange
pH 6	gelb
pH 7	gelbliches grün
pH 8	grün
pH 9	blau

Die Farben waren gleichmäßig und eindeutig und im Bereich zwischen den pH-Werten 5 und 9 einfach bestimmbar. Ferner wurde keine Lösung von Farbstoff oder dergleichen in der untersuchten Körperflüssigkeit festgestellt. Die Farbtöne änderten sich selbst dann nicht, wenn der Indikator 20 Minuten lang nach dem Eintauchen offen im Raum liegengelassen wurde. Selbst dann, wenn die Indikatoren zum Zweck der Trocknung der Reaktionsschicht mehrere Stunden offen liegengelassen wurden, änderte sich der Farbton, mit Ausnahme des pH-Wertes 5, kaum.

Auch bei Lösungen wie Urin kann der pH-Wert exakt festgestellt werden. Selbst wenn das Indikatormaterial lange Zeit gelagert wurde (18 Monate), blieb der Farbeffekt stabil und die Farbtönung gut.

Die obige Drucksubstanz für die Bestimmung des pH-Werts zeigte eine große Stabilität. Selbst nach einem Monat nach Herstellung der Substanz war es möglich, nach nochmaliger Dispersion den Druck durchzuführen und der sich daraus ergebende Indikator zeigte ausgezeichnete Eigenschaften.

#### Beispiel 7

Es wurde ein Indikator für die Messung des pH-Wertes auf die gleiche Weise wie bei Beispiel 6 hergestellt,

mit der Ausnahme, daß die Hydroxyäthyl-Zellulose und das Polyvinylbutyralharz der Substanz von Beispiel 6 durch Polyvinylpyrrolidon (G.A.F., K-90) und ein Urethanharz (Dai Nippon Ink K.K., Japan, Pandex T-5670) ersetzt wurden. Der sich dadurch ergebende Indikator zeigte im pH-Bereich zwischen 5 und 9 dieselben bestimmten und stabilen Farben wie derjenige von Beispiel 6.

Vergleichsbeispiel 4 (Effekt von quaternärem Ammoniumsalz)

Es wurde ein Indikator auf die gleiche Weise wie beim Beispiel 6 hergestellt, mit der Ausnahme jedoch, daß das Sanizol weggelassen wurde. Nach dem Eintauchen dieses Indikators in die zu testende Lösung ergaben sich mit fortschreitender Zeit die nachfolgend aufgeführten Farbänderungen:

pH	unmittelbar nach dem Eintauchen	20 Minuten nach dem Eintauchen
5	orange	orange
6	gelblich orange	orange
7	gelblich grün	gelb
8	grün	gelb
9	blau	gelb

Es zeigte sich insbesondere im alkalischen Bereich eine beträchtliche Entfärbung wenn die Reaktionsschicht nach der Bildung der Farbe getrocknet wurde.

Vergleichsbeispiel 5 (Effekt eines wasserlöslichen Polymers als Bindemittel)

Es wurde ein Indikator für die pH-Bestimmung auf der Grundlage der nachfolgenden Bestandteile hergestellt,

wobei die Herstellung auf dieselbe Weise erfolgte wie beim Beispiel 6. Die Substanz wurde dann auf eine Unterlage aufgedruckt und so ein Indikator für die pH-Messung gefertigt.

Gewichtsteile:

Natriumsalz von Methylrot	0,07
Bromothymolblau	0,30
Ethylzellulose (Huckyless, N-50)	5
Mikrocrystalline Zellulose (Asahi Kasei Kogyo K.K., Japan, Abicel SF)	36
n-Butylalkohol	9
Toluen	50

Der sich ergebende Indikator wurde in eine zu testende Körperflüssigkeit eingetaucht. Die zur Farbbildung erforderliche Zeit betrug etwa 1 Minute und bereits nach 4 bis 5 Minuten zeigten sich Entfärbungserscheinungen.

Beispiel 8

Es wurde eine Drucksubstanz zur Ermittlung von Urobilinogen aus den nachfolgenden Bestandteilen hergestellt, wobei die Bestandteile in einem Mixgerät fein verteilt und dispergiert wurden.

Gewichtsteile:

p-Dimethylaminobenzaldehyd	1,5
Metaphosphorsäure	5,0
Polyoxyethylinsorbitanoleat	1,0
Isobutylen/Malein-Anhydrid-Copolymer	3,0

Gewichtsteile:

n-Butanol

54,5

Mikrocrystalline Zellulose

35,0

Die beschriebene Substanz wurde in einem Mixgerät fein verteilt und dispergiert und dann auf eine weiße Polystyrenplatte einer Dicke von 250µm durch Siebdruck aufgebracht, womit ein Tetragon einer Seitenlänge von 5 Millimeter entstand. Die Siebplatte wies 100 Mesh auf und die Summe der Dicken von Resist und Siebgewebe betrug 130µm.

Der sich ergebende gedruckte Gegenstand wurde 30 Minuten lang bei einer Temperatur von 60°C getrocknet und in Streifen geschnitten, womit Indikatorstreifen zur Feststellung von Urobilinogen entstanden.

Wurde der Indikatorstreifen schnell in Urin bekannter Konzentration an Urobilinogen eingetaucht, so bildete sich schnell eine bestimmte Farbe. Dieser Indikator zeigte eine hohe Empfindlichkeit und die sich bildende Farbe war für eine lange Zeitdauer extrem stabil.

## Beispiel 9

Es wurde eine Drucksubstanz zur Feststellung von Blut aus den folgenden Bestandteilen durch Feinverteilung und Dispersion in einem Mixgerät hergestellt.

Gewichtsteile:

o-Toliden

1,0

Ölgelb

0,05

Cumolhydroperoxid

2,5

Polyoxyethylensorbitanooleat

1,0

Gewichtsteile:

Isobutylen/Maleinanhydrid-Copolymer	3,0
n-Butanol	57,5
Mikrocrystalline Zellulose	35,0

Die beschriebene Substanz wurde genügend fein verteilt und in einem Mixer dispergiert und dann auf eine weiße Polystyrenplatte einer Dicke von 250µm durch Siebdruck aufgebracht, womit ein Tetragon einer Seitenlänge von 5 Millimetern entstand. Die Siebplatte wies 100 Mesh auf und die Summe der Dicken von Resist und Siebgewebe betrug 130µm.

Der sich ergebende gedruckte Gegenstand wurde 30 Minuten lang bei einer Temperatur von 60°C getrocknet und dann in Streifen geschnitten, womit Indikatoren für die Feststellung von Blut entstanden.

Wenn der sich ergebende Indikator schnell in Urin bekannter Konzentration an Blut eingetaucht wurde, dann bildete sich schnell eine bestimmte Farbe. Der Indikator zeigte eine hohe Empfindlichkeit auf und die gebildete Farbe war für eine lange Zeit äußerst stabil.

#### Beispiel 10

Die Drucksubstanz zum Feststellen von Glukose von Beispiel 1, die Drucksubstanz zum Feststellen von Eiweiß gemäß Beispiel 5 und die Drucksubstanz zum Feststellen des pH-Werts gemäß Beispiel 6 wurden gemeinsam verwendet. Die sich ergebenden Drucksubstanzen wurden auf eine weiße Polystyrenplatte durch Druck aufgebracht, wobei ein Tetragon einer Seitenlänge von 5 Millimeter entstand. Es ergab sich somit ein Indikator, der gleichzeitig sowohl in der Körperflüssigkeit befindliche Glukose und befindliches Protein feststellen als auch den pH-Wert bestimmen konnte.

## Beispiel 11

Die Druckschubstanz zur Feststellung von Glukose im Testbeispiel 1 und die Druckschubstanz zur Feststellung von Eiweiß gemäß Beispiel 5 wurden verwendet. Die entsprechenden Druckschubstanzen wurden auf eine weiße Polystyrenplatte durch ein Druckverfahren aufgebracht, womit ein Tetragon einer Seitenlänge von 5 Millimetern entstand. Es wurde also ein Indikator hergestellt, der sowohl Glukose als auch Eiweiß in einer Körperflüssigkeit feststellen konnte.

## Beispiel 12

Die Druckschubstanz zur Feststellung von Glukose gemäß Beispiel 1 und die Druckschubstanz zur Feststellung des pH-Werts gemäß Beispiel 6 wurden verwendet. Die entsprechenden Druckschubstanzen wurden auf eine weiße Polystyrenplatte aufgedruckt, wobei ein Tetragon mit einer Seitenlänge von 5 Millimetern entstand. Auf diese Weise entstand ein Indikator zur gleichzeitigen Feststellung von Glukose in einer Körperflüssigkeit und zur Bestimmung deren pH-Wert.

## Beispiel 13

Die Druckschubstanz zur Bestimmung von Glukose gemäß Beispiel 1, die Druckschubstanz zur Bestimmung von Eiweiß gemäß Beispiel 5, die Druckschubstanz zur Bestimmung des pH-Werts gemäß Beispiel 6, die Druckschubstanz zur Bestimmung von Urobilinogen gemäß Beispiel 8 und die Druckschubstanz zur Bestimmung von Blut gemäß Beispiel 9 wurden verwendet. Die entsprechenden Druckschubstanzen wurden auf eine weiße Polystyrenplatte aufgedruckt, womit ein Tetragon einer Seitenlänge von 5 Millimeter entstand. Dadurch ergab sich ein Indikator, der zugleich die Anwesenheit von Glukose, Eiweiß, Urobilinogen und Blut in der zu testenden Körperflüssigkeit feststellen und deren pH-Wert ermitteln konnte.



## Beispiel 14

Eine biaxial orientierte Polystyrenplatte wurde als Unterlage verwendet. Auf diese Polystyrenplatte wurde durch Siebdruck eine Drucksubstanz mit den unten angegebenen Bestandteilen aufgedruckt, womit eine Platte mit 32 Linien pro Zentimeter entstand. Der sich ergebende gedruckte Gegenstand wurde 30 Minuten lang bei einer Temperatur von 60°C getrocknet und auf diese Weise wurden streifenförmige Feststellungsbereiche und wasserspeichernde Bereiche gebildet, und zwar mit einer Dicke von 160µm und einer Breite von 2 Millimeter. Daraufhin wurde die Platte in Indikatorstreifen zerschnitten und zwar in eine Form gemäß Fig. 4.

Die Drucksubstanz für die Bildung der wasserspeichernden Bereiche enthielt folgende Bestandteile:

Gewichtsteile:

Polyvinylbutyralharz (Sekisui Kagaku K.K., Japan, BL-2)	5
Mikrocrystalline Zellulose (Asahi Kasei Kogyo K.K., Japan, Abicel M-06)	30
Kreuzbindungs-Carboxymethyl-Zellulose (Asahi Kasei Kogyo K.K., Japan, Ac-Di-Sol)	10
Butylzellulose	55

Die Drucksubstanz zur Bestimmung von Glukose gemäß Beispiel 1, die Drucksubstanz zur Bestimmung von Eiweiß gemäß Beispiel 5 und die Drucksubstanz zur Bestimmung des pH-Werts gemäß Beispiel 6 wurden verwendet. Diese Drucksubstanzen wurden fein verteilt und in einem Mixgerät dispergiert und dann daraus Indikatorstreifen hergestellt.

Die sich ergebenden Indikatorstreifen wurden in Urin eingetaucht und wieder herausgenommen. Die Indikatorstreifen wurden dann in horizontaler Stellung eine vorgegebene Zeitspanne lang (30 Sekunden) gehalten und anschließend wurde der Färbungszustand beobachtet. Die Feststellungsbereiche zeigten die normale Farbbildung und es wurden keine Verunreinigungen durch andere Feststellungsbereiche beobachtet. Auch zeigte sich keine Farbabschattung oder Marmorierung durch Tropfenreste auf den Feststellungsbereichen.

Zum Vergleich wurden die Feststellungsbereiche nochmals so hergestellt, wie oben beschrieben, jedoch mit der Ausnahme, daß keine wasserspeichernden Bereiche gebildet wurden. Die Verunreinigung infolge benachbarter Feststellungsbereiche war deutlich sichtbar und es ergaben sich Farbabschattungen und Marmorierungen durch die Tropfenreste an den Feststellungsbereichen. Es war somit sehr schwierig, eine exakte Farbbestimmung vorzunehmen.

Weil der Indikator nach diesem Beispiel am Umfang der Feststellungsbereiche mit wasserspeichernden Bereichen versehen ist, tritt keine Verunreinigung durch benachbarte Feststellungsbereiche auf, wenn eine Untersuchung durchgeführt wird. Weil die Tropfen der Körperflüssigkeit nicht auf den Feststellungsbereichen verbleiben, tritt auch keine Farbabschattung oder Marmorierung auf. Demgemäß kann die Farberkennung einfach und exakt durchgeführt werden.

#### Beispiel 15

Ein Indikator für Körperflüssigkeiten wurde auf die gleiche Weise wie beim Beispiel 14 hergestellt, jedoch mit der Ausnahme, daß die nachfolgend angegebene, hoch wasserabsorbierende Druckzusammensetzung als Drucksubstanz zur Bildung

der wasserspeichernden Bereiche verwendet wurde. Bei diesem Beispiel wurde die Drucksubstanz durch Siebdruck aufgebracht, und zwar mit einem Gewicht von 20 Gramm pro Quadratmeter (Trockenbasis).

Gewichtsteile:

Sumika Gel SP 520 (Sumitomo Kagaku K.K., Japan)	30
Mikrocrystalline Zellulose PH-06M (Asahi Kasei Kogyo K.K., Japan)	10
Byron 300 (Toyo-bo K.K., Japan)	9
Cyclohexanon	30
Solvesso #150	21

-----

65

- Leerseite -

FIG. 1

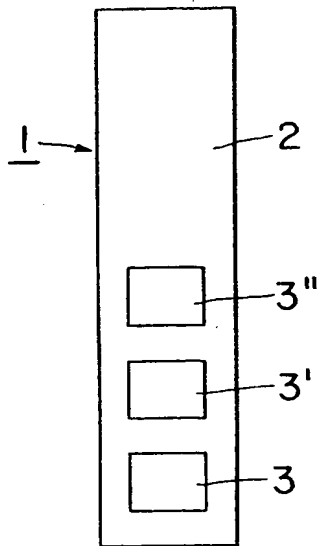


FIG. 2

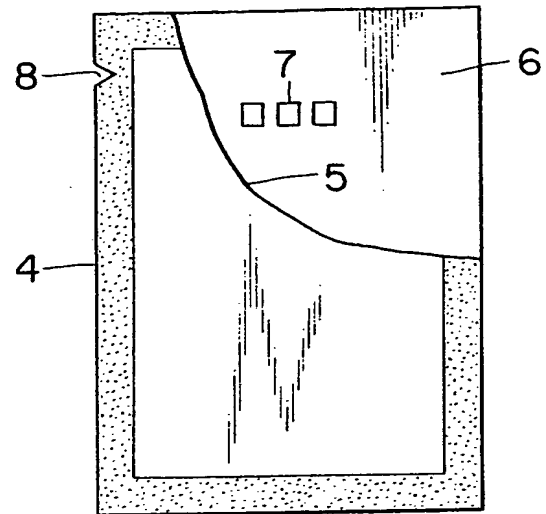


FIG. 3

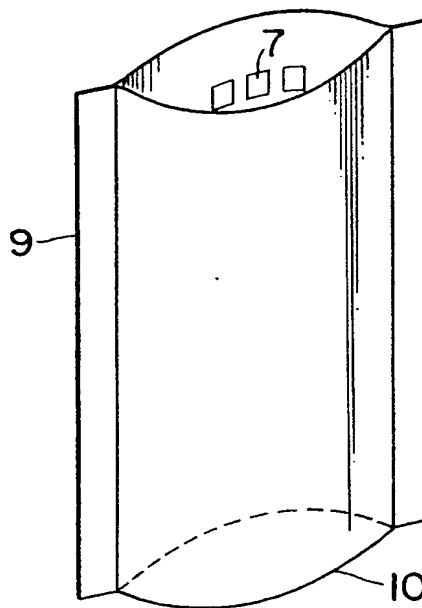


FIG. 4

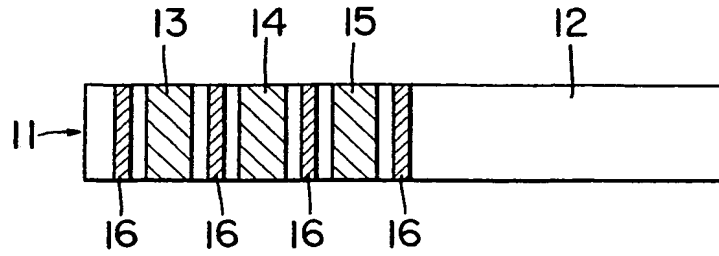


FIG. 5

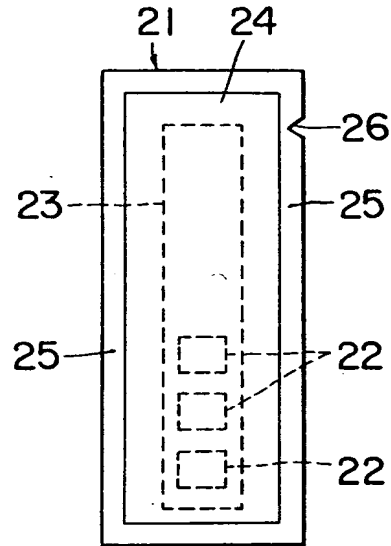


FIG. 6

